

Université de Montréal

# **Osteopénie chez les jeunes adultes nés prématurément**

par Li Feng Xie

Département de sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences biomédicales  
option Sciences expérimentales

Mars 2018

© Li Feng Xie, 2018

## Résumé

**Introduction :** Les très grands prématurés sont à plus haut risque d'ostéopénie du prématuré, car qu'ils ont souvent une accrétion minérale osseuse insuffisante. Les données à long terme sur l'impact de la prématurité sur la santé osseuse sont parfois contradictoires. Le but de cette étude est de déterminer si la densité minérale osseuse de jeunes adultes nés très prématurément est réduite comparativement à celle de contrôles nés à terme et d'examiner quels facteurs néonataux sont associés à une plus faible densité minérale osseuse chez le prématuré.

**Méthodes :** Dans cette étude observationnelle de cohorte, nous avons recruté de jeunes adultes (18-29 ans) nés < 29 semaines gestationnelles paires avec des contrôles nés à terme par le sexe et l'âge. Leur densité minérale osseuse surfacique et leur composition corporelle ont été évaluées par ostéodensitométrie. Pour comparer les groupes, nous avons utilisé des équations d'estimation généralisées afin d'ajuster pour le poids et la taille en score Z.

**Résultats :** 101 jeunes adultes nés très prématurément et 95 participants nés à terme ont été recrutés. La densité minérale osseuse était réduite au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral et pour le corps total chez les adultes prématurés. Après ajustement pour la taille et le poids, la densité minérale osseuse en score T demeurerait diminuée au niveau du col fémoral par -0,4 unités (intervalle de confiance à 95 %: -0,8 ; -0,1) chez le groupe de prématurés comparé aux contrôles nés à termes. Une faible densité minérale osseuse (score T ou  $Z \leq -1$ ) à la colonne vertébrale, au col fémoral ou au corps total était observée chez 45 % des jeunes adultes nés prématurément comparativement à 30 % des contrôles nés à terme ( $p=0,021$ ). Chez les participants nés prématurément, ceux avec faible densité minérale osseuse étaient plus souvent des hommes, avaient eu une plus longue durée d'oxygène et d'hospitalisation néonatale ainsi qu'une croissance ralentie entre leur congé néonatal et 6 mois d'âge corrigé.

**Conclusion :** La naissance prématurée est associée à une densité minérale osseuse plus faible, principalement au niveau du col fémoral. Les morbidités lors de la période néonatale pourraient avoir un impact sur la santé osseuse à l'âge adulte. Des interventions visant à augmenter la densité minérale osseuse dans la population d'individus nés prématurément sont suggérées pour diminuer les risques de fracture plus tard dans la vie.

**Mots-clés :** prématurité, santé osseuse, ostéopénie, densité minérale osseuse

# Abstract

**Background** Preterm infants are at increased risk of osteopenia of prematurity due to insufficient bone mineral accretion. Data on long term effects of osteopenia of prematurity are conflicting. This study aimed to compare bone mineral density in young adults born very preterm to those born at full-term and to examine factors associated with long-term bone health.

**Methods** This observational cohort study enrolled young adults (18-29 years) born <29 weeks of gestation and sex- and age-matched term born controls. Participants underwent dual-energy x-ray absorptiometry to measure bone mineral density and body composition. Group comparisons were performed with generalized estimated equations to adjust for weight and height Z-scores.

**Results** 101 young adults (18-29 years) born very preterm and 95 term born controls participated to the study. Bone mineral density was reduced at the lumbar spine, the femoral neck and whole body in the very preterm group. After adjusting for height and weight, bone mineral density T-scores remained lower by -0.4 units (95% confidence interval -0.8; -0.1) in preterm versus full-term participants. Low bone mineral density (T or Z-score  $\leq$ -1) at any site was observed in 45% of young adults born preterm versus 30% born full-term (P=0.021). Within the preterm group, those with low bone mineral density were more likely to be male, to have longer oxygen therapy and neonatal hospitalization, and have a history of poorer weight gain from neonatal discharge to 6 months corrected age.

**Conclusions** Very preterm birth is associated with lower bone mineral density in young adulthood, especially at the level of the femoral neck. Severity of neonatal morbidity impacts adult bone mineral density. Interventions to maximize peak bone mass in the preterm population is crucial to prevent risk of osteoporotic fractures later in life.

**Keywords:** prematurity, bone health, osteopenia, bone mineral density

# Table des matières

Résumé .....	i
Abstract.....	ii
Table des matières .....	iii
Liste des figures .....	v
Liste des sigles .....	vi
Remerciements.....	vii
Chapitre 1: Introduction .....	1
1.1 Prématurité .....	1
1.2 Développement normal osseux .....	3
1.2.1 Physiologie osseuse .....	3
1.2.2 Masse osseuse maximale .....	4
1.2.3 Ostéoporose.....	4
1.3 Ostéopénie de la prématurité.....	7
1.3.1 Définition.....	7
1.3.2 Mécanismes prénataux .....	7
1.3.3 Mécanismes postnataux .....	7
1.4 Études précédentes sur la santé osseuse et la prématurité.....	8
Chapitre 2: Buts et hypothèses.....	10
Chapitre 3: Méthodologie.....	11
3.1 Comité d'éthique .....	11
3.1 Type d'étude.....	11
3.2 Recrutement des participants.....	11
3.2.1 Méthodes de recrutement.....	11
3.2.2 Critère d'inclusion .....	12
3.2.3 Critère d'exclusion.....	13
3.3 Variables.....	13
3.3.1 Variables dépendantes .....	13
3.3.2 Variables indépendantes .....	14
3.4 Procédure de la visite .....	14
3.5 Collecte des données.....	15
3.6 Analyses statistiques.....	17
Chapitre 4: Résultats sous forme d'article.....	19
4.1 Abstract .....	23
4.2 Introduction.....	24
4.3 Methods .....	25
4.4 Results .....	27
4.5 Discussion .....	29
4.6 Conclusion .....	33
4.7 Tableaux des résultats.....	34

4.8 Bibliographie de l'article .....	39
<b>Chapitre 5: Discussion.....</b>	<b>44</b>
5.2 Limites de l'étude .....	47
5.2.1 Biais de sélection.....	47
5.2.2 Collecte de données rétrospective.....	48
5.2.3 Collecte de données nutritionnelles et d'activités physiques.....	50
5.2.4 Collecte de données de la densité minérale osseuse .....	51
5.2.5 Analyse statistique.....	51
5.3 Validités externes et perspective de recherche.....	52
<b>Chapitre 6: Conclusion.....</b>	<b>53</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>54</b>
<b>Annexe I Approbation du Comité d'éthique .....</b>	<b>i</b>
<b>Annexe II Formulaire de consentement.....</b>	<b>iii</b>
<b>Annexe III Comparaison des participants recrutés avec des non-recrutés .....</b>	<b>xiii</b>
<b>Annexe IV Liste des variables .....</b>	<b>xiv</b>
a) Variables dépendantes.....	xiv
b) Variables indépendantes .....	xiv

## Liste des figures

<b>Figure 1. Recrutement des participants .....</b>	<b>12</b>
---	-----------

## Liste des sigles

AG	Âge gestationnel
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
DMO	Densité masse osseuse
HAPI	Étude Health of Young Adults Born Preterm Investigation
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
OMS	Organisation mondiale de la santé

## **Remerciements**

Je tiens à remercier mes superviseuses, Dres Thuy Mai Luu et Anne-Monique Nuyt pour leur soutien tout au long de ma maîtrise, de leurs précieuses suggestions et de leur générosité sans lesquelles je n'aurais pu m'améliorer dans le monde de la recherche.

Je remercie également énormément tout l'équipe de recherche, notamment Dre Nathalie Alos et l'assistante de recherche Mme Anik Cloutier pour leur appui dans mes démarches académiques et scientifiques.

Finalement, un gros merci à tous nos participants et nos collaborateurs pour nous avoir aidés à réaliser ce projet d'étude.



# Chapitre 1: Introduction

Ce mémoire présente les résultats de la santé osseuse obtenus dans le cadre du projet d'étude clinique Health of Young Adults Born Preterm Investigation (HAPI) réalisée entre 2014 et 2017 au Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ).

Les échanges minéraux du placenta au fœtus se produisent principalement lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et les naissances sont considérées prématurées lorsqu'elles ont lieu avant la 37<sup>ème</sup> semaine de grossesse (1, 2). Ainsi, lorsqu'une naissance survient prématurément, les traitements médicaux et le manque de charge sur le système squelettique par les muscles peuvent nuire au développement de la densité minérale osseuse (DMO) (3). La littérature indique que la DMO atteint son maximum entre les âges de 20 à 30 ans; ce pic de DMO détermine le risque d'ostéopénie à long terme (4, 5). Or, concernant l'impact de la prématurité sur la santé osseuse à l'âge adulte, les études jusqu'à maintenant publiées divergent dans leurs résultats, certaines indiquant l'absence d'effet à long terme alors que d'autres rapportant une diminution de la DMO chez les prématurés (6-10). Ainsi, notre étude vise à examiner la santé osseuse des jeunes adultes (18-29 ans) nés très prématurément (< 29 semaines de gestation) et à analyser les facteurs néonataux qui pourraient être associés à une plus faible DMO à long terme.

Dans ce mémoire, nous débuterons par une revue de la littérature des aspects reliés à la santé osseuse suivie de la méthodologie scientifique utilisée. Ensuite, les résultats seront présentés sous forme d'article. Enfin, une discussion de nos principaux résultats, des limitations et des forces de ce projet suivra avant la conclusion.

## 1.1 Prématurité

La naissance prématurée est subdivisée en 3 catégories : extrêmement prématurée (< 28 semaines de grossesse), très prématurée (28-32 semaines de grossesse) et modérément prématurée (32-37 semaines de grossesse). En 2010, environ 1 enfant sur 10 est né prématurément dans le monde (11) et 1 sur 12 au Canada (12). Les complications reliées à la prématurité peuvent mener à près d'un million de décès par année (11). Bien que le taux de survie global s'améliore grâce au développement médical, un écart existe toujours entre les pays en voie de développement et les pays industrialisés. Selon l'OMS, dans un pays à faible revenu,

90 % des enfants nés en bas de 28 semaines gestationnelles meurent dans les jours qui suivent leur naissance contre 10 % dans les pays avec un revenu élevé (11).

La cause de la naissance prématurée est divisée en 2 catégories: spontanée ou induite. Une naissance prématurée spontanée est en lien avec une contraction active d'utérus qui peut être causée par des raisons liés à l'infection, à la grossesse multiple, aux habitudes de vie, à la génétique, aux maladies chroniques, etc., tandis qu'une naissance prématurée induite peut être causée par certaines maladies maternelles dont la pré-éclampsie, le décollement placentaire ou une restriction de croissance du fœtus avec des tests anormaux (11). La naissance prématurée est plus fréquente chez les garçons que chez les filles. Le lien entre la prématurité et l'ethnicité n'est pas encore clair, mais des études suggèrent que la naissance prématurée est souvent associée à l'état socio-économique, aux habitudes de vie ainsi qu'aux facteurs génétiques (11).

Les nouveau-nés prématurés sont à risque de nombreuses complications médicales durant la période néonatale, tels que la détresse respiratoire et la maladie pulmonaire chronique, le sepsis, les problèmes métaboliques, l'entérocolite nécrosante et l'ostéopénie de la prématurité, entre autres (13). Par ailleurs, les quelques études de suivi à très long terme indiquent aussi que la prématurité, la restriction de croissance intra-utérine et le faible poids à la naissance sont en lien avec des problèmes chroniques non-transmissibles à l'âge adulte, notamment l'hypertension et les maladies coronariennes, le diabète de type 2, l'ostéoporose et les maladies pulmonaires obstructives chroniques (14-16).

Les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse constituent une période critique pour la croissance du fœtus. La présence d'une dénutrition ou d'autres facteurs de stress durant cette période peut ralentir la division cellulaire et potentiellement modifier le développement des organes. Ce changement de structure peut devenir permanent et être associé aux maladies chroniques (2, 17). Au fur et à mesure que les bébés prématurés grandissent, la combinaison entre programmation développementale perturbée et facteurs environnementaux adverses (sédentarité, infection, malnutrition, etc.) peuvent favoriser le développement de problèmes de santé. Cette augmentation des maladies chroniques non-transmissibles peut non seulement diminuer la qualité de vie (18), mais également devenir une charge économique au niveau de la santé publique (19). L'identification des déterminants de la santé au sein de cette population permettra d'appliquer des interventions adéquates afin de mieux contrôler et de prévenir ces maladies.

## **1.2 Développement normal osseux**

Avant de discuter du lien entre la prématurité et la santé osseuse, il est primordial de comprendre la physiologie générale osseuse ainsi que les conséquences d'une faible masse osseuse pour l'ensemble d'une population.

### **1.2.1 Physiologie osseuse**

L'os est un organe rigide qui joue plusieurs rôles importants dans le corps humain, tels que l'hématopoïèse, le maintien de l'équilibre acido-basique sanguine, la fonction de réservoir minéral et le soutien du corps pour réaliser des mouvements physiques. Approximativement 80 % des tissus osseux sont de type cortical, soit la partie dense et compacte couvrant l'extérieur des os, tandis que 20 % sont de type trabéculaire soit la partie spongieuse formant l'intérieure de l'os (20). L'os est formé des tissus conjonctifs composés de matrice osseuse, de minéraux et de cellules osseuses principalement les ostéoblastes qui sont responsables de la formation osseuse, les ostéoclastes qui sont liés à la résorption osseuse et les ostéocytes qui supportent la structure et le métabolisme osseux (21).

Les tissus osseux sont soumis à des modelages et des remodelages continus. Le processus de modelage débute pendant la maturation fœtale (22). Elle modifie la forme osseuse pour s'adapter aux influences physiologiques (la croissance par exemple) et aux forces biomécaniques. Le processus du remodelage se réfère à un changement du contenu du tissu osseux pour réparer les dommages osseux, il régularise aussi le niveau de la DMO, l'homéostasie minérale et influence la force osseuse (20).

La masse osseuse contribue de 50 à 70 % à la force osseuse (23). Cette dernière est aussi déterminée par la géométrie, la composition osseuse, le degré de minéralisation, l'activité de remodelage et les microstructures à l'intérieur des tissus osseux (20, 23). La force osseuse peut être indirectement estimée avec l'ostéodensitométrie en mesurant la quantité osseuse, dont la DMO surfacique qui est le ratio entre la composition minérale osseuse et la surface (en  $\text{cm}^2$ ) de la région osseuse analysée. Malgré le fait que les termes DMO et masse osseuse sont interchangeables dans la littérature scientifique, il existe une nuance puisque la masse osseuse fait référence à un poids alors que la densité tient compte aussi de la surface ou du volume (24).

### **1.2.2 Masse osseuse maximale**

La masse osseuse maximale fait référence à la quantité de tissus osseux à la fin de la maturation squelettique (25). Cette première a une forte association avec le développement des problèmes osseux futurs. Selon une estimation mathématique, une augmentation de 10 % de la masse osseuse maximale peut retarder le développement de l'ostéoporose de 13 ans (26). La masse osseuse maximale est atteinte entre 20 et 30 ans et celle-ci varie d'une étude à une autre selon la région squelettique étudiée (4, 5). Après la trentaine, la DMO diminue graduellement en raison d'une diminution de la formation osseuse et d'une augmentation de la résorption (27). La perte osseuse trabéculaire débute vers la trentaine et la diminution osseuse corticale commence dans la soixantaine aussi bien chez les hommes que chez les femmes (28). Chez celles-ci, cette perte est accélérée pendant la période de la périménopause et de la ménopause puis ralentit 4 à 6 ans après (27, 29-31).

Toutefois, l'âge et la génétique ne sont pas les seuls facteurs contribuant à une perte de masse osseuse, les facteurs environnementaux et physiologiques (niveau d'hormones sexuelles, niveau d'activité physique, d'apport en protéine, en vitamine D, en calcium, une masse corporelle et poids, corticostéroïdes, alcool, cigarette ou arthrite rhumatoïde) sont aussi des contributeurs potentiels (27, 32, 33). Maximiser la masse osseuse pendant la croissance et l'adolescence permet de diminuer le risque de maladies osseuses à long terme (34, 35), incluant les fractures et l'ostéoporose.

### **1.2.3 Ostéoporose**

L'ostéoporose est un trouble osseux caractérisé par une diminution de la force osseuse et une augmentation de la fragilité osseuse (36). Elle est souvent asymptomatique et devient évidente avec la présence de fracture (22). En 2009, près de 10 % des Canadiens ont eu un diagnostic d'ostéoporose. De plus, les femmes ont environ 4 fois plus de risque d'en être atteinte que les hommes (37). En 2008, le nombre de jours d'hospitalisation lié à l'ostéoporose était plus élevé que celui associé à l'accident vasculaire cérébral ou à la crise cardiaque (38). En plus d'être une des causes premières de fracture, l'ostéoporose a pour conséquence une réduction de la taille et peut s'associer à des douleurs chroniques (22). Les coûts médicaux associés à l'ostéoporose en 2010 aux soins intensifs et aux soins de longue durée se chiffrent

respectivement à 1,5 milliards et à 1,03 milliards (39). De plus, avec une population canadienne de plus en plus âgée, ces coûts pourraient continuer à augmenter (39).

Les fractures reliées à l'ostéoporose sont souvent situées à la hanche, à la colonne vertébrale et à l'avant-bras (au poignet), la fracture de la hanche étant la forme la plus sérieuse. Le risque de la développer varie de 14 à 20 % chez les femmes caucasiennes et européenne contre 5 à 6 % pour les hommes caucasiens (34). Elle peut avoir lieu après une chute ou spontanément; elle nécessite souvent une hospitalisation et elle est associée à la mortalité précoce (22). La fracture vertébrale est le type de fracture le plus fréquemment relié à l'ostéoporose (40) et son impact sur la qualité de vie est équivalent à celui de la fracture à la hanche (22, 41, 42). Rares sont les cas de fracture à la colonne vertébrale ou de l'avant-bras qui nécessitent une hospitalisation, cependant tous les deux peuvent limiter les activités de la vie quotidienne.

Les patients ayant une fracture à l'avant-bras peuvent avoir recours à des traitements chirurgicaux qui pourraient les immobiliser pendant 4 à 6 semaines. L'absence au travail, l'utilisation des soins médicaux et les soins de longue durée contribuent à faire augmenter le coût associé à l'ostéoporose (22).

L'ostéodensitométrie est souvent considérée comme l'outil de référence pour le diagnostic de l'ostéoporose. Il s'agit d'un scan produisant une image en deux dimensions et permettant d'identifier la DMO surfacique selon la région examinée tels que le col fémoral, la colonne vertébrale ou le corps total. L'ostéodensitométrie offre plusieurs avantages à son utilisation, tels que la rapidité, la précision, le niveau de sécurité et la disponibilité (43). Cependant, son utilisation inclut également certaines limitations. Tout d'abord, l'interprétation des données générées par ostéodensitométrie doit s'accompagner d'une évaluation clinique considérant la durée et le degré de sévérité des fractures ou de maladies chroniques. Ensuite, les valeurs obtenues par l'ostéodensitométrie sont sous forme d'un score corrigé, que ce soit un score Z ou un score T. Ce score est calculé à partir d'une base de données de référence qui est souvent basée sur les jeunes adultes en santé. Ainsi, elle n'est pas toujours adéquate pour une patiente provenant d'un groupe d'ethnie différente ou souffrant d'une maladie chronique particulière. Finalement, le score Z corrige la DMO surfacique selon l'âge et le sexe tandis que le score T est la DMO surfacique par rapport à celle des jeunes adultes en santé. Il est à noter

que les scores Z ne corrigent pas pour la taille d'un individu. Donc, les résultats de l'ostéodensitométrie risquent de sous-estimer la densité osseuse d'une personne ayant une petite taille, mais de surestimer celle d'une personne de grande taille (43).

Différents seuils de DMO surfacique sont utilisés pour le diagnostic de l'ostéoporose. Les valeurs de DMO surfacique suivent une distribution normale pour l'ensemble de la population. Le score T est calculé à partir de la base de données du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III et se réfère aux femmes caucasiennes âgées entre 20 à 29 ans. Son utilisation est conseillée chez les femmes post ou péri-ménopausées (44). L'OMS suggère qu'un score T entre -1 et -2,5 déviations standards (DS) correspond à une faible masse osseuse (l'ostéopénie) alors qu'un score  $T \leq -2,5$  DS est suggestif d'ostéoporose pour les femmes ayant eu leur ménopause (45). Étant donné que la DMO surfacique varie selon les différentes régions du corps, la littérature scientifique propose d'utiliser la DMO surfacique à la hanche comme référence de diagnostic de l'ostéoporose en raison de son association avec le risque de fracture. À présent, les mêmes critères sont suggérés chez les hommes âgés de plus de 50 ans, mais d'autres études sont nécessaires pour établir les seuils de DMO surfacique spécifique à cette population (22, 34). Quant au score Z, il est davantage appliqué chez les femmes avant la ménopause et chez les hommes âgés de moins de 50 ans selon les recommandations de l'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Official Positions publiées en 2015 et c'est également ce score-ci qui est utilisé chez les enfants et les adolescents (44). Une DMO surfacique en score  $Z \leq -2$  est considérée comme plus faible que l'intervalle attendu pour l'âge (faible masse osseuse) tandis qu'un score supérieur à -2 est considéré comme dans l'intervalle attendu pour l'âge (44). Les antécédents médicaux, surtout ceux de fractures, doivent également être pris en considération pour un diagnostic d'ostéoporose dans cette population. Cependant, il est important de souligner que d'autres sources moins récentes ont déjà suggéré l'utilisation du score T pour les individus après puberté afin d'utiliser la même définition d'ostéoporose que l'OMS (46). D'autres méthodes comme l'échographie, la tomodensitométrie, la radiographie, l'imagerie par résonance magnétique peuvent aussi identifier des problèmes osseux (22), mais l'accessibilité limitée, l'exposition à la radiation et le manque de référence standardisée consistent des inconvénients principaux de ces méthodes (47).

## **1.3 Ostéopénie de la prématurité**

Les enfants nés prématurément peuvent être atteints de l'ostéopénie de la prématurité. Cette dernière peut être associée avec des mécanismes pré et postnataux.

### **1.3.1 Définition**

Près d'un tiers des bébés nés < 1500 g peuvent développer l'ostéopénie de la prématurité, qui est caractérisée par une diminution de la DMO sans indications radiologiques (48). Les signes cliniques incluent la fracture, la déformation du crâne, l'épaississement des jonctions costo-chondrales, la diminution du phosphore sérique et l'augmentation de phosphatase alcaline (3). Plus l'enfant est né à un âge gestationnel bas, plus le risque d'ostéopénie de la prématurité est élevé (48-50).

### **1.3.2 Mécanismes prénataux**

Deux mécanismes prénataux sont reliés à l'ostéopénie. Premièrement, les bébés nés prématurément sont nés durant le transfert actif (de calcium, de magnésium et de phosphore) du placenta vers le fœtus pour le développement osseux et l'accumulation minérale. Ce transfert de minéraux débute vers la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse, il augmente considérablement à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine et devient maximale entre 32 à 36 semaines (1, 2). À noter qu'il y a aussi une absence de stimulation hormonale (calcitonine et estrogène) pour la modélisation osseuse du fœtus chez les bébés nés prématurément (1). Deuxièmement, la condition médicale et les habitudes de vie de la mère (pré-éclampsie, chorioamnionite, consommation des cigarettes, d'alcool, de caféine) peuvent diminuer le transport des minéraux du placenta au fœtus. Ceci pourrait expliquer l'origine de l'ostéopénie chez les nouveau-nés avec une restriction de croissance intra-utérine (2, 3).

### **1.3.3 Mécanismes postnataux**

Après la naissance, l'apport minéral des bébés prématurés suite à la naissance provient principalement de la nutrition parentérale, cependant la solubilité du calcium et du phosphore dans ces solutions intraveineuses ne favorisent pas l'absorption en quantité suffisante comparée aux besoins. La nutrition entérale et/ou l'allaitement maternel sont souvent les méthodes

utilisées pour nourrir le bébé par la suite. Toutefois, la biodisponibilité des minéraux, le degré d'absorption intestinale et les problèmes digestifs sont des facteurs pouvant diminuer l'apport réel de ces nutriments par cette voie d'alimentation (3).

En plus de ces aspects nutritionnels, l'environnement postnatal offre une stimulation mécanique moindre sur le bébé comparé à l'environnement intra-utérin. L'immobilisation prolongée peut provoquer la réabsorption osseuse et l'excrétion urinaire du calcium (3). Finalement, les traitements médicaux et l'inflammation reliée aux complications médicales sont des contributeurs potentiels d'une plus faible DMO chez les nourrissons (3).

## **1.4 Études précédentes sur la santé osseuse et la prématurité**

Les études précédemment publiées ont analysé la DMO de sujets nés prématurément en fonction de l'âge et de la croissance. Les résultats indiquent que les bébés nés prématurément ont une plus faible masse osseuse pendant leur première année de vie et ceci est accentué chez ceux qui sont nés avec un petit poids pour leur AG (51, 52). L'association de la prématurité avec une faible DMO est moins évidente lors de l'enfance et de l'adolescence. D'un côté, certaines études indiquent la présence d'une plus faible DMO chez les jeunes enfants nés prématurément (53-55). D'un autre côté, Helin et al. ont identifié que même si la teneur minérale osseuse chez les jeunes de 4 à 16 ans nés prématurément est plus faible par rapport à des contrôles nés à terme, cette différence devient moins prononcée lorsqu'on tient compte du plus petit poids et de la plus petite taille observée chez les prématurés (56). De son côté, Kurl et al. concluent que la DMO à la colonne vertébrale des enfants nés prématurément de 6 à 7 ans n'est pas significativement différente de la valeur de référence des enfants finlandais (57). De plus, d'autres études n'ont détecté aucune différence de DMO chez les enfants de 8 ans et chez les adolescents nés prématurément versus à terme (58-60). Cependant, la comparaison des résultats est difficile en raison des caractéristiques néonatales différentes, l'ajustement ou non des facteurs confondants ainsi que la localisation géographique des populations.

À l'âge adulte, les études examinant l'impact de la prématurité sur la santé osseuse montrent aussi des résultats divergents. Hovi et al. et Balasuriya et al. indiquent que les adultes nés prématurément avec un poids à la naissance < 1500 g ont une DMO inférieure comparée aux contrôles (6, 8). Buttazzoni et al. ont trouvé un résultat semblable chez les adultes nés prématurément, mais uniquement chez ceux avec un petit poids pour leur AG (9). Ces résultats



sont consistants avec ceux de Fewtrell and al. qui ont étudié des adultes nés prématurément avec un poids de naissance < 1850 g (10). En revanche, d'autres études n'ont pas trouvé de différence dans la DMO d'individus nés prématurément versus nés à terme. Cependant, la taille des échantillons de ces études était relativement petite et les participants avaient un AG plus élevé à la naissance (30 à 37 semaines gestationnelles) (7, 60-62). Par ailleurs, bien qu'il y ait des périodes de rattrapage de croissance ('catch-up growth') (63-69), en général, à l'âge adulte, les individus nés prématurément sont de plus petite taille comparativement à des pairs nés à terme. (6, 9, 10, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 65, 67, 68, 70). Cette plus petite taille pourrait en partie contribuer à la plus faible DMO surfacique observée dans certaines études ci-haut mentionnées.

En conclusion, la croissance osseuse à long terme est réduite chez les individus nés très prématurément, mais les données scientifiques sur l'impact de la prématurité sur la DMO à long terme sont moins robustes. De plus, peu d'études se sont attardées aux jeunes adultes nés très prématurément avant 29 semaines de gestation. Enfin, les facteurs néonataux ont été peu étudié en lien avec la DMO.

## Chapitre 2: Buts et hypothèses

L'objectif premier de notre étude est de déterminer si les jeunes adultes nés prématurément ont une DMO surfacique plus faible que ceux qui sont nés à terme. Comme expliqué précédemment, le développement osseux du fœtus a lieu principalement pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre. De plus, les traitements médicaux ainsi que les facteurs environnementaux constituent des facteurs à risque pour une faible DMO surfacique (1-3). Ainsi, nous avons comme hypothèse que les adultes nés très prématurément ont une DMO surfacique plus faible à l'âge adulte comparée aux contrôles nés à terme. Par rapport aux études précédemment publiées, notre population plus homogène, qui représente une extrême de la prématurité, permettra de bien évaluer l'impact d'une naissance bien avant terme sur la santé osseuse.

Dans un deuxième temps, nous voulions déterminer le pourcentage d'individus qui présentent une faible densité osseuse définie comme un score ajusté sous -1 déviation standard à au moins une des trois régions suivantes: col fémoral (score T), colonne lombaire (score Z) ou corps entier (score Z). Nous voulions aussi étudier les facteurs néonataux influençant la DMO surfacique à l'âge adulte. En se basant sur la littérature (71), notre hypothèse était celle-ci : un poids à la naissance < 10<sup>e</sup> percentile, un AG plus bas, une plus longue durée d'hospitalisation et de traitements médicaux (oxygène et nutrition parentérale) seraient associés à une plus faible DMO surfacique à l'âge adulte.

Les résultats de notre étude pourraient permettre d'identifier si les adultes nés prématurément sont à plus haut risque d'une faible DMO et pourraient fournir des pistes sur les interventions préventives à implanter en période néonatale par l'identification des déterminants néonataux associés à une faible DMO surfacique.

## **Chapitre 3: Méthodologie**

### **3.1 Comité d'éthique**

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) (Voir Annexe I).

### **3.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte, les participants ayant été recrutés selon leur facteur d'exposition soit la naissance prématurée.

### **3.2 Recrutement des participants**

#### **3.2.1 Méthodes de recrutement**

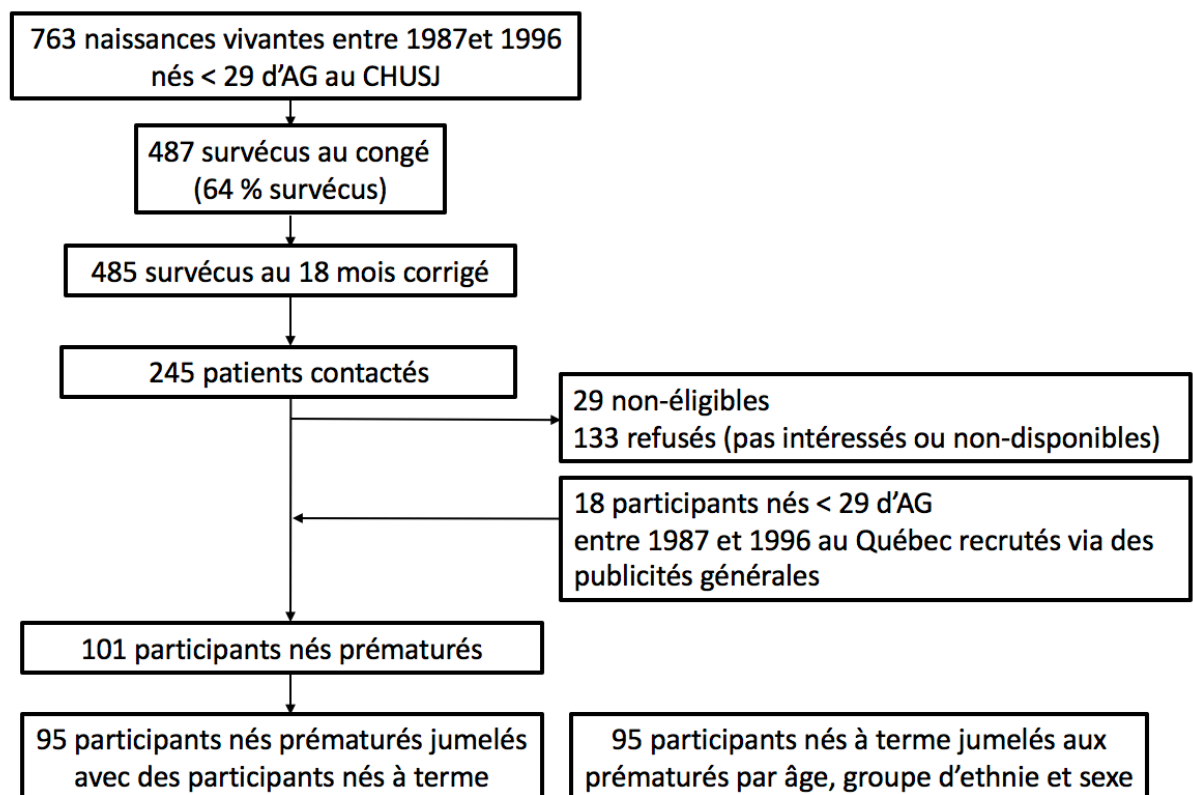
Les participants ont été recrutés entre mai 2014 et février 2017. Le formulaire de consentement est signé avant leur participation (voir Annexe II).

Les participants ont été identifiés à partir d'une cohorte d'enfants nés au CHUSJ (Figure 1). De 1987 à 1996, 485 bébés étaient nés à < 29 semaines gestationnelles au CHUSJ entre 1987 et 1996 et ont survécu à 18 mois corrigé. Les assistantes de recherche ont contacté tous les participants par téléphone, lorsque disponible, et ont envoyé un courrier à l'adresse inscrite dans leur dossier médical. Nous avons réussi à rejoindre 245 patients. Parmi ces patients rejoints, 29 ne respectaient pas les critères d'éligibilité, 26 ont refusé de participer et 107, bien qu'intéressés par l'étude, n'étaient pas disponibles pour se libérer une journée entière pour l'évaluation clinique. Ainsi, 83 participants ont été recrutés, ce qui représente 34 % des patients rejoints. Les participants recrutés sont comparables aux 402 patients non-recrutés (rejoints et non-rejoints) en terme du poids à la naissance, du sexe, de la dysplasie broncho-pulmonaire, de la présence de rétinopathie de prématuré et d'hémorragie cérébrale sévère et de la durée d'hospitalisation (voir Annexe III).

Nous avons également utilisé une publicité ciblée aux très grands prématurés (réseaux sociaux) afin de recruter 18 autres participants nés très prématurément dans d'autres centres hospitaliers du Québec.

Nous avons demandé à chaque participant prématuré de nous fournir une liste de sujets parmi la fratrie, la famille éloignée (cousin) et les amis afin d'identifier un contrôle potentiel. Le contrôle devait être du même sexe, du même âge ( $\pm 3$  ans), du même groupe ethnique dans la mesure du possible et être né à terme (37-41 semaines d'AG). Parmi nos 101 participants, nous n'avons pas trouvé de contrôles pour 6 participants nés prématurés.

**Figure 1. Recrutement des participants**



### 3.2.2 Critère d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Naissance très prématurée (AG < 29 semaines) pour le groupe prématuré ou un AG de 37-41 semaines pour le groupe contrôle

- Avoir 18-29 ans au moment de la participation

Deux raisons motivent le choix d'âge comme critère d'inclusion. La première découle du but de ce projet qui vise à connaître l'impact de la prématurité chez les jeunes adultes. La deuxième est dictée par la littérature qui spécifie un intervalle d'âge au cours duquel les individus atteignent leur masse osseuse maximale (4, 5).

### **3.2.3 Critère d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Être enceinte au moment de la participation
- Avoir un déficit sévère du neurodéveloppement empêchant de compléter les tâches de l'étude

Ajouté à l'ostéodensitométrie, le projet HAPI incluait des examens médicaux qui pouvaient être nocifs pour les femmes enceintes ou difficiles à compléter pour un individu avec une atteinte neurosensorielle.

## **3.3 Variables**

### **3.3.1 Variables dépendantes**

L'issue primaire de notre étude est la DMO surfacique (variable continue) mesurée par ostéodensitométrie (DXA scan) au niveau de la colonne vertébrale, du col fémoral et du corps total. Ces données seront ensuite utilisées pour vérifier s'il y a présence ou non de DMO surfacique diminuée (variable catégorique) (voir section 3.5.6). Bien que l'ostéodensitométrie comporte ses limites telles que discuté précédemment, cette étude spécifique s'inscrit dans un plus large programme de recherche qui visait à examiner la santé globale à long terme de jeunes adultes nés prématurément. Le DXA scan avait été choisi comme mesure afin d'obtenir également des données sur la composition corporelle. Par ailleurs, cet outil de mesure était facilement disponible à notre institution.

### **3.3.2 Variables indépendantes**

La variable indépendante principale est la prématurité (naissance en bas de 29 semaines de gestation versus naissance à terme entre 37-31 semaines).

Par ailleurs, la littérature indique la présence d'une association entre l'âge gestationnel, le sexe, les complications médicales néonatales, la santé maternelle, la croissance et la santé osseuse plus tard dans la vie de l'individu (13-16). Ainsi, ces facteurs additionnels consistent des variables indépendantes de notre étude et permettront de valider notre seconde hypothèse, soit l'investigation des facteurs néonataux associés avec la santé osseuse à long terme.

De surcroît, l'âge, les facteurs environnementaux et physiologiques (niveau d'hormones sexuelles, niveau d'activité physique, d'apport en protéine, en vitamine D, en calcium, une masse corporelle et poids, corticostéroïdes, alcool, cigarette ou arthrite rhumatoïde) sont aussi des contributeurs potentiels de la santé osseuse (27, 32, 33). Ces variables indépendantes sont également prises en considération dans l'analyse de nos résultats (voir Annexe IV).

## **3.4 Procédure de la visite**

Le formulaire de consentement ainsi que les questionnaires sur la revue des systèmes et les données socio-économiques à la fois des parents et du participant (e) ont été envoyés par courrier électronique suite à l'approbation verbale du sujet approché par une infirmière de recherche. Le formulaire de consentement a été signé le matin de la visite d'évaluation.

La visite au CHUSJ qui se déroulait sur une journée entière incluait plusieurs tests médicaux, dont une prise sanguine, la prise de mesures anthropométriques, la prise des signes vitaux, une échographie des reins, une ostéodensitométrie, un examen de la vue, une échographie du cœur et des vaisseaux, un test de fonction pulmonaire et un test de la capacité aérobie. Les questionnaires portant sur les données démographiques et les habitudes de vie ont été remplis entre les examens.

En ce qui a trait au test d'ostéodensitométrie, celui-ci a été effectué par une technicienne en radiologie qui était maintenue à l'aveugle par rapport au statut de naissance du participant. Le test durait 20 minutes.

## **3.5 Collecte des données**

### **3.5.1 Collecte des données néonatales**

Les données néonatales ont été collectées à partir des dossiers médicaux par L.X. L'ensemble des dossiers a été révisé par une deuxième personne de l'équipe de recherche afin d'assurer l'exactitude des données.

### **3.5.2 Collecte des données de croissance**

Les données de croissance étaient en premier lieu collectées à partir du dossier médical et en deuxième lieu à partir du carnet de santé.

Afin de déterminer la présence ou non de petit poids pour l'âge gestationnel (poids de naissance < 10<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel), nous avons utilisé les courbes de poids de Kramer pour les sujets nés à terme (72) et la courbe de Hadlock (73) pour les participants nés prématurément. Le poids au congé a été converti en score Z selon la courbe de Fenton (74) ou celle de l'OMS (75) si le congé du nourrisson se faisait après 50 semaines d'AG. Par la suite, les poids à 6 et 24 mois d'âge corrigé ont été transformés en score Z selon la courbe de croissance de l'OMS (75).

### **3.5.3 Collecte des données anthropométriques**

Les données anthropométriques étaient mesurées par les infirmières de recherche. La taille était mesurée utilisant une règle fixée sur un mur puis arrondie au centimètre près. Le poids était mesuré avec un pèse-personne en kilogramme au 0,5 kg. Pour les analyses de chaque donnée, une valeur finale a été calculée en faisant la moyenne de 3 mesures. La taille a ensuite été transformée en score Z selon les standards de l'OMS (75).

La taille potentielle a été calculée selon la méthode suivante : la moyenne de la taille des parents additionnant 13 cm pour les hommes ou soustrayant 13 cm pour les femmes (76). Si la taille du participant était située dans un intervalle de  $\pm 8$  cm de la valeur calculée, on considérait que la cible génétique avait été atteinte (77).

### **3.5.4 Collecte des données d'histoires médicales et d'habitudes de vie**

Pour cette partie de l'étude, les participants ont rempli 3 questionnaires :

### Questionnaire de revue des systèmes et des données socio-économiques

Ce questionnaire incluait des items sur les antécédents de fracture, d'asthme et son traitement (stéroïdes en inhalation). Les parents des participants ont également rempli le même questionnaire afin d'obtenir leur taille au moment de l'étude.

### Questionnaire de fréquence alimentaire par Shatenstein

Ce questionnaire auto-administré permet de collecter les informations sur les apports alimentaires du participant au courant de la dernière année. Les données ont été analysées au laboratoire du Dre Shatenstein selon le Fichier canadien sur les éléments nutritifs (78-80). Pour cette partie d'étude, les données en protéine, en vitamine D, en phosphore et en calcium ont été utilisées.

### Questionnaire d'Huet

Ce questionnaire contient 10 questions, incluant la consommation ou non de cigarettes. Il a été validé pour estimer la capacité aérobie ou la consommation maximale en oxygène (81).

#### **3.5.5 Collecte des marqueurs sanguins**

Les échantillons sanguins ont été prélevés par les infirmières de recherche et analysés au laboratoire du CHUSJ pour le dosage de la protéine C réactive et pour l'essai de la 25-hydroxyvitamine D (25OHD). La 25OHD est dosée par chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) provenant de la compagnie *Agilent*.

#### **3.5.6 Collecte des données de densité minérale osseuse**

La DMO surfacique au niveau de 3 régions du corps (colonne vertébrale L2-L4, col fémoral, corps total), la quantité de gras en score Z, la masse maigre en kilogramme ont été obtenues par DXA scan (*Lunar Prodigy de GE Medical System*). Les DMO surfaciques au niveau de la colonne vertébrale et du corps total ont été converties en scores Z afin d'ajuster pour l'âge et le sexe selon la base de données du manufacturier; la DMO surfacique du col fémoral a été transformée en score T basé sur la population référence de Lunar Prodigy (45).

Bien que l'ISCD indique qu'un score Z de  $\leq -2$  DS plutôt que  $-1$  DS devrait être considéré comme inférieur aux valeurs attendues(44), notre population est composée de jeunes



adultes en santé et nous sommes plus particulièrement intéressé à vérifier les dysfonctions mineures à un moment où des mesures préventives peuvent encore être implantées par rapport à de réelles atteintes pathologiques. Ainsi, pour notre étude, un score T de DMO surfacique  $\leq -1$  DS au niveau du col fémoral, un score Z  $\leq -1$  DS au niveau de la colonne vertébrale L2-L4 ou au niveau du corps total a été défini comme étant faible. L'utilisation du score T au niveau du col fémoral se justifie par le fait que le score Z n'était pas disponible selon les résultats du DXA scan pour des raisons techniques et logistiques.

### 3.6 Analyses statistiques

Les données descriptives catégoriques sont présentées sous forme d'effectif et de proportion. Les données continues avec une distribution normale sont présentées sous forme de moyenne avec un intervalle de confiance de 95 %. Les données qui ne sont pas distribuées normalement sont présentées avec leur médiane et l'intervalle interquartile.

L'analyse entre les groupes de prématurés et contrôles nés à terme (n=95 paires) a été faite avec le test t paillé de Student pour les valeurs continues et le test de McNemar pour les valeurs catégoriques. Les comparaisons de DMO surfacique entre les deux groupes ont ensuite été ajustées pour la taille (en score Z) et pour le poids afin de mieux isoler l'influence de la prématurité sur la santé osseuse en utilisant des équations estimées généralisées (GEE – *generalized estimated equations*). Nous devons rappeler que le devis de notre étude était un devis apparié, chaque cas (pré-terme) étant apparié à un témoin (à terme) selon les critères prédéfinis par le protocole de l'étude. Ainsi, nos tests statistiques utilisés pour la comparaison devaient tenir compte de l'appariement. En l'occurrence pour la comparaison simple le test t de Student pour données appariées ou le test de McNemar (données nominales) pour la comparaison simple. Le même raisonnement s'appliquait pour la comparaison ajustée. Contrairement au modèle de régression logistique classique, l'approche GEE (*Generalized Estimating Equation*) permet de tenir compte de l'appariement entre le cas et son témoin, dont les facteurs qui sont associés au critère de l'étude et à l'exposition. Les types de distributions utilisées étaient soit dichotomiques (catégoriques) ou continus (distribution normale) selon le critère d'analyse étudié.

Finalement, afin d'examiner les facteurs néonataux en lien avec un score-Z (colonne lombaire, corps entier) ou un score T (col fémoral) de DMO surfacique inférieur à -1 DS chez les sujets nés prématurément, nous avons utilisé le test t de Student et de Chi carré ainsi que le test U de Mann-Whitney. Toutes les analyses ont été effectuées avec IBM SPSS 21 pour Windows (Chicago, IL).

## **Chapitre 4: Résultats sous forme d'article**

Les résultats de ce mémoire sont présentés sous forme d'article qui a été soumis au journal *Pediatrics* le 22 décembre 2017.

## **The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density**

Li Feng Xie, RD<sup>a</sup>, Nathalie Alos, MD<sup>a,b</sup>, Catherine Fallaha, MD<sup>a</sup>, Chanel Béland, MD<sup>a</sup>, Josée Dubois, MD<sup>a,c</sup>, Anne Monique Nuyt, MD<sup>a,b</sup>, Thuy Mai Luu, MD MSc<sup>a,b</sup>

**Affiliations:** <sup>a</sup>Research Center, <sup>b</sup>Department of Pediatrics, and <sup>c</sup>Department of Radiology, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Canada

**Address correspondence to:** Thuy Mai Luu, Department of Pediatrics and Research Center, CHU Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montreal, Quebec, H3T 1C5 Canada. Phone: 1-514-345-4931 ext 6642. Email: [thuy.mai.luu@umontreal.ca](mailto:thuy.mai.luu@umontreal.ca)

**Short title:** Osteopenia in young adults born very preterm

**Trial registration number:** NCT03261609

**Financial disclosure:** The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Funding source:** This work was funded by the Canadian Institute of Health Research (CIHR 133572), the Canada Foundation for Innovation and Fondation du CHU Sainte-Justine. Thuy Mai Luu is supported by a salary award from the Fonds de Recherche en Santé du Québec.

**Conflict of interest:** The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

**Abbreviations:** aBMD: areal bone mineral density; BMI: body mass index; CA: corrected age; CI: confidence interval; GA: gestational age; IQR: interquartile range; ISCD: International Society for Clinical Densitometry; SD: standard deviation

**Table of Contents Summary:** The impact of very preterm birth on bone health extends into adulthood with increased risk of osteopenia in individuals born <29 weeks' gestational age.

### **What's Known on This Subject**

Very preterm infants are at increased risk of osteopenia of prematurity. Studies linking preterm birth to lower areal bone mineral density in adulthood have yielded conflicting results.

**What This Study Adds**

Young adults born preterm had lower areal bone mineral density compared to term-born controls. Prolonged use of neonatal oxygen, longer neonatal hospitalization, male sex, and poorer growth were associated with increased risk of lower areal bone mineral density.

## **Contributors' Statement Page**

Ms. Xie participated in data collection, performed data analyses, and drafted the initial manuscript.

Dr. Alos revised the research protocol, reviewed and revised the manuscript.

Dr. Dubois supervised image acquisition, reviewed and revised the manuscript.

Ms. Fallaha participated in data collection, reviewed and revised the manuscript.

Ms. Béland participated in data collection, reviewed and revised the manuscript.

Dr. Nuyt conceptualized and designed the study, obtained funding, conducted the study, reviewed and revised the manuscript.

Dr. Luu conceptualized and designed the study, obtained funding, conducted the study, performed data analyses, and drafted the initial manuscript.

All authors approved the final manuscript as submitted.

## 4.1 Abstract

**Background** Preterm infants are at increased risk of osteopenia of prematurity due to insufficient bone mineral accretion. Data on long term effects of osteopenia of prematurity are conflicting. This study aimed to compare bone mineral density in young adults born very preterm to those born at full-term and to examine factors associated with long-term bone health.

**Methods** This observational cohort study enrolled young adults (18-29 years) born <29 weeks of gestation and sex- and age-matched term born controls. Participants underwent dual-energy x-ray absorptiometry to measure bone mineral density and body composition. Group comparisons were performed with generalized estimated equations to adjust for weight and height Z-scores.

**Results** 101 young adults (18-29 years) born very preterm and 95 sex- and age-matched term born controls participated to the study. Areal bone mineral density was reduced at the lumbar spine, the femoral neck and whole body in the very preterm group. After adjusting for height and weight, areal bone mineral density T-scores remained lower by -0.4 units (95% confidence interval -0.8; -0.1) in preterm versus full-term participants. Low bone mineral density (T or Z-score  $\leq -1$ ) at any site was observed in 45% of young adults born preterm versus 30% born full-term ( $P=0.021$ ). Within the preterm group, those with low areal bone mineral density were more likely to be male, to have longer oxygen therapy and neonatal hospitalization, and have a history of poorer weight gain from neonatal discharge to 6 months corrected age.

**Conclusions** Very preterm birth is associated with lower areal bone mineral density in young adulthood, especially at the level of the femoral neck. Severity of neonatal morbidity impacts adult bone mineral density. Interventions to maximize peak bone mass in the preterm population is crucial to prevent risk of osteoporotic fractures later in life.

**Keywords:** prematurity, bone health, osteopenia, bone mineral density

## 4.2 Introduction

Nearly one-third of infants born <1500 g develop bone mineral disease of prematurity, a clinical condition characterized by a significant reduction in bone mineral content without radiological signs. The lower the gestational age (GA), the higher the risk.<sup>1-3</sup> Indeed, during the third trimester of pregnancy, placental transfer of calcium, magnesium and phosphorus to the foetus is particularly important to foster bone mineralization.<sup>1</sup> However, neonates born preterm are rather exposed to lower amount of minerals from parenteral nutrition and limited enteral intake. In addition, restricted spontaneous movements *ex utero* reduces mechanical stimulation.<sup>1</sup> Prematurity-related conditions such as pre-eclampsia, sepsis, and lung disease, all known to be associated with high levels of oxidative stress, along with treatments like postnatal steroids or diuretics further contribute to the pathophysiology of metabolic bone disease in newborn and early childhood.<sup>4-9</sup> Finally, intra- and extra-uterine adverse events can permanently alter programming of bone growth and mineralization.<sup>10</sup> Altogether, preterm birth may affect attainment of peak bone mass thus increasing later risk for osteoporosis.

Studies examining the impact of preterm birth on long-term bone health have yielded diverging results. Both Hovi<sup>11</sup> and Balasuriya<sup>12</sup> showed that young adults born preterm with birth weight <1500 g had lower areal bone mineral density (aBMD) relative to term controls, which concurred with findings from Fewtrell who compared participants born preterm to population norms.<sup>13</sup> In contrast, others did not find any difference.<sup>14-17</sup> Furthermore, very few studies have specifically examined perinatal factors that could be associated with aBMD in young adults born preterm.

We aimed to assess aBMD in young adults aged 18-29 years born at <29 weeks in comparison to controls born full-term. We further sought to investigate perinatal factors associated with bone health. We postulated that in this group of adults born very preterm, lower aBMD would be observed in relation to term controls. In addition, indicators of neonatal illness would be linked to reduced aBMD among the very preterm group.



## 4.3 Methods

### Design and study participants

This research is part of a larger observational cohort study aiming to comprehensively assess several body systems in young adults born very preterm. Approval from our Research Ethics Board was obtained. All participants provided informed written consent.

At CHU Sainte-Justine, 485 patients were born below 29 weeks' gestational age between 1987-1996 and survived to 18 months corrected age. We were able to trace and contact 245 out of the 485 patients, of whom 29 did not meet eligibility criteria, 133 either refused participation (n=26) or were unavailable at that time (n=107) yielding 83 study participants (34%). These participants were comparable to the 402 non-participants in terms of GA, birth weight, small for gestational age (SGA), sex, oxygen use at 36 weeks GA, severe brain injury, severe retinopathy of prematurity and duration of neonatal hospitalization. We further recruited 18 additional participants born below 29 weeks in the province of Quebec through targeted advertisement to individuals born preterm. Among the 101 young adults born preterm, 95 were matched on age ( $\pm 3$  years old), sex, and socio-economic status to a control born full-term selected from friends or siblings (Figure 1).

### Data collection

#### *Neonatal, demographic and growth data*

Neonatal characteristics were extracted from medical charts. Birth weight of infants born preterm was converted to percentile using Hadlock growth curve.<sup>18</sup> For full-term controls, we used Kramer's Canadian reference for birth weight for gestational age.<sup>19</sup> Small for gestational age (SGA) was defined as a birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile. Subsequent weight measures were converted to Z-scores using the Clinical Actual Age Percentile and Z-score Calculator based on Fenton Growth chart if post-menstrual age was equal or less than 50 weeks<sup>20</sup> or World Health Organization Growth

Charts if post-menstrual age was more than 50 weeks.<sup>21</sup> To calculate growth velocity in infancy, we used change in weight Z-score from neonatal discharge to 6 months corrected age and from 6 months to 24 months corrected age. A higher increase in weight Z-score corresponds to greater velocity in weight gain.

Participants completed questionnaires on past medical history, current medication use, smoking, and level of physical activity to estimate cardiorespiratory fitness.<sup>22</sup> An intake of dietary habits over the past year was used to obtain average daily intake of calcium, vitamin D, and proteins.<sup>23,24</sup> More specifically, we inquired about long bone and spine fractures. Because we were interested in significant fracture history,<sup>25</sup> we excluded sites such as fingers, toes, clavicles, skull and ribs. Parents reported on their estimated height through a mailed questionnaire to calculate participant potential height (average of both parental heights plus 13 cm for men and minus 13 cm for women). We considered that the participant had reached potential height if current height was within the genetic target  $\pm 8$  cm.<sup>26</sup>

Finally, serum total 25-hydroxy-cholecalciferol (25OHD) assay and C reactive protein were measured in all participants given their role in the development of chronic bone diseases.

#### *Areal Bone mineral density, body composition, and anthropometric measures*

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA scan, Lunar Prodigy; GE Medical System) was used to determine lean body mass, body fat percentage, body fat in Z-score, and aBMD at the lumbar spine (L2-L4), the femoral neck and for whole body. Z-scores were calculated for lumbar spine and total body based on the normative values for the corresponding age and gender as provided by the manufacturer. The Lunar Prodigy scanner provided T-scores and Z-scores from the built-in reference population. The *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) suggests the use of Z-score for children, teenagers, premenopausal women and men below 50 years old and the use of T-score for women after menopause and men after 50 years old.<sup>25</sup> Areal BMD below the expected range for age in young adults is defined as a Z-score less than -2.0 SD.<sup>25</sup>

However, for the purpose of our study, given that we were interested in minor dysfunction prior to the onset of pathological diseases, we defined low aBMD as a Z-score at the lumbar spine or total body  $\leq -1.0$  SD or a T-score  $\leq -1.0$  at the femoral neck. Osteoporosis was defined as a score  $\leq -2.5$  SD.<sup>27, 28</sup>

Height and weight were measured in triplicate and averaged. Height in Z-score was obtained using World Health Organization growth standards.<sup>21</sup> Body mass index (BMI) was also calculated.

### **Statistical Analysis**

Descriptive statistics were summarized as means and 95% confidence intervals (CI), medians and interquartile range (IQR) or proportions. Between-group comparisons for the 95 matched pairs were performed with paired Student's T-test for continuous variables and McNemar test for categorical variables. Comparisons of aBMD between participants born preterm and full-term with adjustment for adult height Z-score and weight were done with generalized estimating equations to account for the pairing of participants. To examine factors associated with low BMD in young adults born preterm (n=101), we used independent T-test, Chi-square or Mann-Whitney U test. Given the exploratory nature of these analyses, we did not correct for multiple testing. All analyses were carried with IBM SPSS 21 for Windows (Chicago, IL).

## **4.4 Results**

### **Neonatal characteristics**

Table 1 displays neonatal characteristics of our study population. The average gestational age and birth weight were 27.1 weeks and 957 g for the preterm group; 44% were male. Almost half of preterm infants were exposed to antenatal steroids, a similar proportion had received surfactant, and 28% received postnatal steroids. Parenteral nutrition was given for a median 17 days (interquartile range (IQR): 28, 40). Median length of hospitalization was 83 days (IQR: 66, 108).

### **Adult characteristics**

Participants were assessed at a mean age of 23 years. Young adults born preterm, as a group, had significantly lower weight, height, and lean body mass than controls (Table 1). Of note, only 83% of preterm participants reached mid-parental height, as compared to 98% of controls. Estimated cardiorespiratory fitness and smoking were reportedly similar between the two groups. Inhaled steroids were used by 7% and 8% individuals born preterm and full-term, respectively. A subgroup of participants (n=34 pairs) had complete dietary data and were comparable to others in terms of age, sex, weight and height. There was no difference in daily calcium and protein intake between participants born preterm and term. Measured serum 25OHD level and the proportion of adults with level below 50 nmol/L was similar between the two groups (preterm: 40%, term: 37%). CRP level was also similar between groups.

### **Bone mineral density in young adulthood**

Bone mineral density was significantly lower in the preterm group for all measures taken (Table 2). Given the correlation between aBMD at all sites and height Z-score (Pearson's  $r$  between 0.260-0.388) and weight ( $r=0.362$ -0.534), we adjusted for these two variables; only the difference in aBMD in T-score at the femoral neck remained significant. We further adjusted aBMD for levels of serum vitamin D and cardiorespiratory fitness, but discerned no additional change in our results. Results also showed that there was a larger percentage of participants with aBMD Z-scores (lumbar spine and whole body) or a T-score (femoral neck)  $\leq -1$  SD among preterm versus full-term, but this was only statistically significantly different for whole body ( $P=0.021$ ) and for low aBMD at any of the three sites ( $P=0.021$ ). However, this value was not adjusted for height and weight. When examining number of participants with a Z-score or a T-score  $< -2.5$  SD, 4 were born preterm and 1 full-term. Finally, reported past long bone and vertebral fracture rates were similar between those with and without low aBMD (preterm: 20%, term: 20%) but data related to frequency and intensity of past fracture were not available.

### **Characteristics of preterm participants with lower aBMD**

We carried out a subgroup analysis for the preterm group (n=101), comparing those with aBMD  $\leq -1$  SD in any of the three regions in young adulthood (43%) to those with normal aBMD i.e. a Z-score higher than -1 SD (57%). As shown in Table 3, males were over-represented in the subgroup with low aBMD. Both subgroups had similar gestational ages and birth weights. Median length of oxygen supplementation and hospitalization were significantly longer in the low aBMD subgroup. There was no difference in duration of parenteral nutrition between groups. Rates of complications including bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, and late-onset sepsis were similar between individuals born preterm with and without low aBMD.

We further examined growth velocity when data was available. Preterm participants with complete growth data (n=65) were comparable to the others (n=36) in terms of birth weight, gestational age and adult characteristics. Individuals born preterm with low aBMD displayed a slower growth rate from neonatal discharge to 6 months corrected age, but the growth velocities were similar from 6 to 24 months corrected age.

## **4.5 Discussion**

Young adults born preterm had reduced aBMD. This was mostly accounted for by lower adult weight and height in comparison to full-term controls, except at the level of the femoral neck. Degree of neonatal illness, as reflected by total days on oxygen supplementation and neonatal hospitalization, and slower growth velocity in the first months after hospital discharge, were associated with risk of low aBMD in adulthood. Our study is unique as it examined a cohort of young adults born at earlier GA (<29 weeks) than what has been previously reported.<sup>11-13, 17, 29</sup> In addition, we matched participants by age and sex, using siblings and friends, thus reducing differences in environmental factors such as smoking (correlation of 86% among pairs), physical activity ( $r=0.70$ ), and vitamin D levels ( $r=0.38$ ). This facilitated isolation of the effects of preterm birth. Finally, the collection of complete neonatal history also allowed us to explore factors that could determine long-term bone health.

Our findings confirmed previous research from Hovi et al. and Balasuriya et al. showing lower peak bone mass in young adults born preterm and with birth weights <1500 g.<sup>11, 12</sup> In the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults, Hovi et al. examined 144 individuals born between 24 to 36 weeks' GA (mean GA of 29 weeks) and 139 controls born full-term.<sup>11</sup> They observed a reduction of 0.51 units in Z-score at the level of the lumbar spine, 0.56 units at the femoral neck, and 0.33 units for whole body in young adults born preterm, which is comparable to our unadjusted results. This difference remained statistically significant only at the lumbar spine and femoral neck after they adjusted for sex, adult height and BMI. Similarly, Balasuriya et al. studied 52 very-low-birth-weight young adults with mean GA of 29 weeks and 75 full-term controls.<sup>12</sup> Mean difference in aBMD Z-score, adjusted for adult weight and height, was statistically significantly lower at the level of the femoral neck and whole body, but not the lumbar spine. Overall, findings suggest lower than average aBMD Z-scores in young adults born preterm at a time where bone mass accrual should be at its peak. These results may be partly explained by lower adult weight and height in individuals born preterm. Indeed, BMD assessed by DXA scan measures areal density i.e. the quantity of grams of bone mineral per square centimeter of scanned area and thus is influenced by both bone size. As a result, DXA underestimates aBMD in lighter and shorter individuals.<sup>30</sup> In a young population such as ours, in addition to aBMD, clinicians also need to consider past medical history of fractures to predict future risk of recurrent fractures.<sup>25</sup> However, the reduction in aBMD observed in our young adult cohort is concerning given inevitable future age-related bone loss expected to occur. Our findings are especially important for maximizing peak BMD. Consistent with previous work<sup>12</sup>, there was no difference in fracture history between young adults born preterm versus full-term in their previous history of fractures. Unlike Balasuriya et al, we did not distinguish between high- and low-impact injuries. Nevertheless, participants were seen at a relatively young age for osteoporotic fractures, which incidence usually starts rising beyond 65 years.<sup>31</sup> Whether rates of fractures will increase at a higher rate in individuals born preterm as they get older remains to be determined.

Interestingly, in all three studies on preterm born young adults<sup>11, 12, 32</sup>, decreased aBMD at the femoral neck remained significant even after accounting for weight and height, thus suggesting other pathological pathways linking preterm birth and lower aBMD in adulthood. Other variables such as physical activity and timing of gross motor milestones could also be determinants of aBMD at the femoral neck.<sup>33, 34 35, 36</sup> Indeed, in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (n=2327), infants with impaired gross motor skills at 18 months had lower hip BMD and strength at 17 years of age.<sup>36</sup> Given that preterm birth is associated with motor delays,<sup>37</sup> lower habitual loading of the lower limbs, which is determined by early-life motor competence, could result in subsequent decreased in femoral aBMD. Unfortunately, we did not collect data on gross motor development.

Our findings differed from earlier studies investigating adult bone health in participants born at older GA; these recruited individuals of higher gestational ages. Buttazoni et al. did observe that adults born preterm and small-for-gestational-age had reduced bone mass, but not those with birth weight appropriate for GA.<sup>29</sup> However, mean GA in that study was  $32.1 \pm 1.6$  weeks. Likewise, the cohort in Breukhoven et al.<sup>17</sup> was born at 32.2 weeks' GA and did not suffer any neonatal complications. In Dalziel et al., median GA was 35 weeks with an IQR from 33 to 38 weeks.<sup>38</sup> Hovi et al. found that for each additional gestational week, BMD Z-score at the lumbar spine increased by 0.19 units.<sup>11</sup> Given that maximal fetal bone accretion occurs in the last trimester of pregnancy, infants born at earlier GA are at increased risk of neonatal illness which may result in poor nutrition, increased inflammation, and exposure to medications that hinder bone mineralization. All these factors may contribute to osteopenia of prematurity.<sup>1-3</sup> Our study suggests that these effects persist into adulthood.

We specifically examined neonatal factors that could be associated with adult bone health. Although we did not find differences in rates of preterm birth-related morbidities between individuals born preterm with and without low aBMD, longer oxygen supplementation and longer neonatal hospitalization suggest more pulmonary problems among those with low aBMD. Given the retrospective collection of neonatal

data, it was not possible to delve precisely into the underlying mechanisms, but previous studies also highlighted the co-occurrence of metabolic bone disease, prematurity-related respiratory problems, and neonatal nutritional deficits.<sup>39</sup> Furthermore, among the preterm group, those with normal aBMD had a faster growth rate between discharge and 6 months' CA. Whether this catch-up phase was due to better post-discharge nutrition associated with improved peripheral skeletal mineralization cannot be determined.<sup>40-42</sup> Results of our study also demonstrated that despite higher risk of low aBMD among young adults born preterm, only 4 individuals had aBMD  $\leq -2.5$  SD including 2 with a history of long bone fracture compared to 1 in the term group with osteoporosis and fractures.

Study limitations must be acknowledged. First, despite efforts in recruitment, there may be selection bias as our cohort was a small sample set of the historical population. Young adults with severe neurodevelopmental issues were excluded due to challenges in completing the research protocol. Therefore, we might have underestimated the true difference in aBMD between young adults born very preterm and full-term. Second, we could not explore the relationship between current aBMD and neonatal diagnosis of osteopenia of prematurity because the latter was not systematically documented in the charts. Third, participant growth data beyond 2 years of age was limited. Therefore, it was difficult to explore the impact of later childhood growth on current aBMD. Fourthly, history of fracture was documented but the frequency and the cause of the fracture were not requested in the questionnaire. This information could facilitate our understanding of the impact of lower BMD on bone health. Finally, due to technical issues, Z-score for femoral neck region was not available. Despite the fact that previous studies reported similitude between T-score and Z-score in young adulthood,<sup>28</sup> current recommendation for this population is based on Z-score.<sup>25</sup> Our study has important clinical implications for current generations of young adults born prematurely. However, nutritional interventions in neonatal intensive care units and post-discharge have changed in the past 20 years, and more research has been done to improve parenteral solutions<sup>43, 44</sup> and breast milk fortification.<sup>32, 45, 46</sup> Therefore, it is possible that newer cohorts of preterm children will be at lower risk of later bone health complications.



## **4.6 Conclusion**

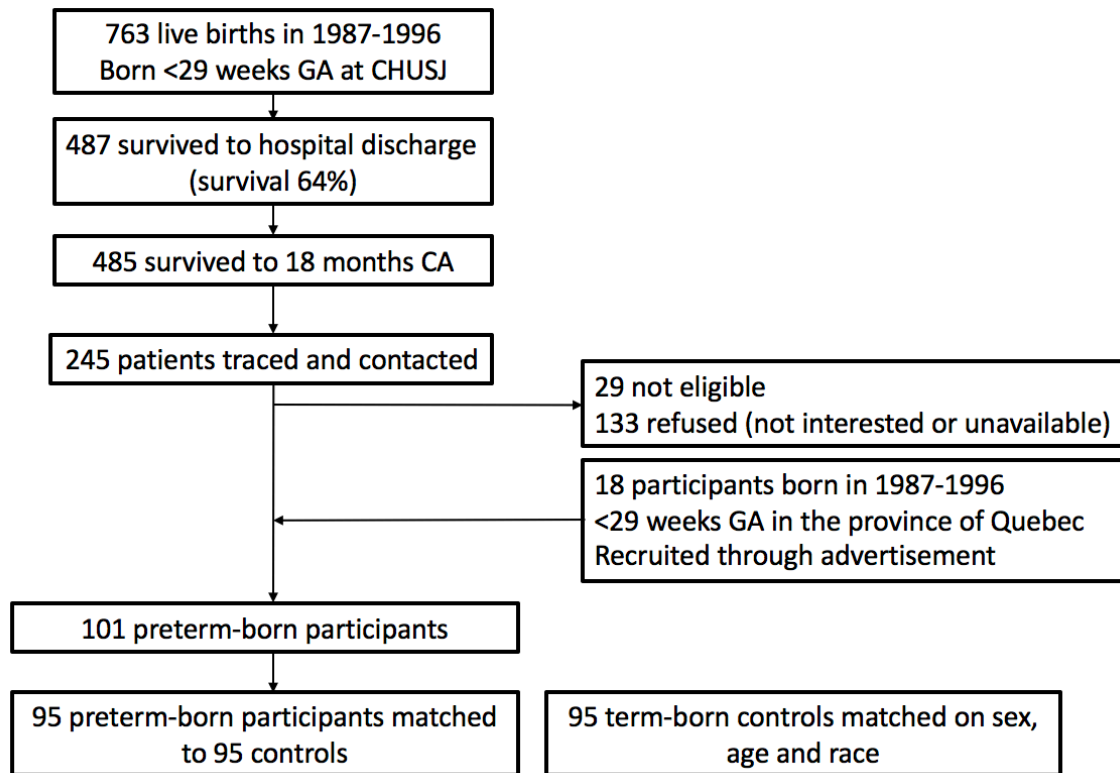
Young adults born very preterm display reduced aBMD compared to those born full-term especially at the femoral neck. Greater neonatal illness and subsequent poorer infant growth are associated with low aBMD. Maximizing bone mass accrual is crucial to prevent osteoporosis and risk of fractures. Early nutritional interventions and physical therapy to optimize gross motor development during the neonatal hospitalization and early infancy may optimize growth and bone health. Thereafter, anticipatory guidance by primary care physicians is essential to avoid additional risk factors for accelerated bone loss such as smoking or very low body mass index. Currently, the International Society for Clinical Densitometry recommendations do not specifically list prematurity as indication for aBMD screening with DXA. However, with many robust long-term data, very preterm birth as an indication for BMD screening merits further considerations.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We would like to thank Anik Cloutier and Valérie Orlando, research assistants; Hélène Gagnon and Guylaine Aubé, research nurses; Danielle Buch, medical writer/editor; and most importantly, all participants in this study and their parents.

## 4.7 Tableaux des résultats

Figure 1. Study flow



**Table 1.** Neonatal Characteristics and Current Health for the 95 Matched Pairs

	<b>Very Preterm</b> N=95	<b>Term</b> N=95
<b>Neonatal Characteristics</b>		
Male sex, n (%)	42 (44)	42 (44)
Gestational age, weeks	27.1 (26.9, 27.4)	39.5 (39.3, 39.8)
Birth weight, g	957 (912, 1002)	3391 (3307, 3472)
Small for gestational age, n (%)	6 (6)	6 (6)
Antenatal steroids, n (%)	41 (44)	-
Surfactant, n (%)	43 (45)	-
Postnatal steroids, n (%)	27 (28)	-
Bronchopulmonary dysplasia, n (%)	35 (37)	-
Necrotizing enterocolitis, n (%)	5 (5)	-
Weight Z-score at discharge	-2.1 (-2.3, -1.8)	-
Weight at discharge <10 <sup>th</sup> percentile, n (%)	67/83 (81)	-
<b>Current Health</b>		
Age	23.2 (22.8, 23.7)	23.2 (22.8, 23.7)
Weight, kg		
Male	67 (63, 71)*	77 (73, 82)
Female	58 (55, 58)*	65 (61, 68)
Height, cm		
Male	172 (170, 175)*	178 (175, 180)
Female	160 (158, 162)*	166 (164, 167)
Height, Z-score		
Male	-0.6 (-0.9, -0.2)*	0.2 (-0.1, 0.5)
Female	-0.5 (-0.7, -0.2)*	0.4 (0.2, 0.6)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>		
Male	22 (21, 24)*	24 (23, 26)
Female	23 (22, 24)	24 (22, 25)
% body fat, Z-scores		
Male	0.7 (-0.2, 1.4)	1.0 (0.1, 1.6)
Female	0.8 (0.6, 1.3)	0.8 (0.5, 1.3)
Lean body mass, kg		
Male	51 (48, 54)*	57 (54, 59)
Female	35 (35, 37)*	39 (38, 41)
Reached potential height, n (%)		
Male	53 (83)*	57 (98)
Female	23 (77)*	25 (100)
	30 (88)	32 (97)

Smoking, n (%)	22 (23)	17 (18)
Estimated VO <sub>2max</sub> <sup>#</sup> , mL/kg/min	43 (41, 48)	46 (45, 51)
25-hydroxyvitamine D, nmol/L	61.5 (55.9, 67.1)	59.6 (54.2, 64.9)

Data expressed as mean (95% confidence interval) unless specified otherwise

<sup>#</sup>Maximal O<sub>2</sub> consumption (VO<sub>2max</sub>) estimated using Huet Physical Activity Questionnaire

\*P <0.01

**Table 2.** Bone Mineral Density in Young Adults Born Preterm Versus Term

	<b>N Pairs</b>	<b>Very Preterm</b>	<b>Term</b>	<b>Unadjusted Mean Difference (95% CI)</b>	<b>Adjusted Mean Difference (95% CI)#</b>
BMD at lumbar spine, Z-score	95	-0.6 (-0.8, -0.4)	-0.2 (-0.4, 0.0)	-0.4 (-0.7, -0.2) *	-0.2 (-0.4, 0.1)
BMD at femoral neck, T-score	77	-0.1 (-0.4, 0.1)	0.5 (0.3, 0.8)	-0.6 (-1.0, -0.3) *	-0.4 (-0.8, -0.1)*
BMD for whole body, Z-score	94	-0.3 (-0.5, 0.0)	0.3 (0.1, 0.5)	-0.6 (-0.8, -0.3) *	-0.2 (-0.4, 0.1)
BMD T or Z-score $\leq$ -1, n (%)					
Lumbar spine Z-score		37 (39)	24 (25)		
Femoral neck T-score		17 (21)	9 (11)		
Whole body Z-score		23 (25)*	10 (11)		
Any of the 3 regions		43 (45)*	28 (30)		

BMD, bone mineral density; CI, confidence interval.

#Adjusted for height Z-score and weight.

\*P<0.05

**Table 3.** Subgroup Analysis Osteopenia in Young Adults Born Preterm

	Adults with BMD ≤ -1 N=44	Adults with BMD > -1 N=57
<b>Neonatal characteristics</b>		
Male sex, n (%)	25 (57)*	20 (35)
Gestational age, weeks	27.0 (26.5, 27.4)	27.2 (26.8, 27.6)
Birth weight, g	967 (889,1043)	963 (890,1021)
Antenatal steroids, n (%)	18 (44)	22 (39)
Surfactant, n (%)	22 (59)	21 (39)
Postnatal steroids, n (%)	15 (36)	14 (25)
Bronchopulmonary dysplasia, n (%)	20 (48)	18 (32)
Necrotizing enterocolitis, n (%)	1 (2)	4 (7)
Late-onset sepsis, n (%)	5 (12)	10 (18)
Days of oxygen, median	66 [31,102]*	43 [11,68]
Days of parenteral nutrition, median (IQR)	26 [20,40]	28 [16,31]
Days of hospitalization, median (IQR)	90 [67,124]*	78 [61,98]
Weight at discharge, Z-score	-2.1 (-2.5,-1.7)	-1.9 (-2.3,-1.6)
Growth velocity from discharge to 6 months CA, Z-score#	0.6 (0.2,1.0)*	1.4 (1.0,1.7)
Growth velocity from 6 months to 24 months CA, Z-score#	0.8 (0.4,1.2)	0.8 (0.5,1.0)

Data expressed as mean (95% confidence interval) unless specified otherwise

CA: Corrected age

\*P<0.05

# From discharge to 6 months, data is available for 26 individuals with osteopenia and 39 without. From 6 to 24 months, data is available for 30 individuals with osteopenia and 34 without.

## 4.8 Bibliographie de l'article

1. Sharp M. Bone disease of prematurity. *Early Hum Dev.* 2007;83(10):653-658 pmid:17881164
2. Nallagonda S, Nallagonda M, Deorukhkar A. Metabolic bone disease of prematurity—an overview. *Paediatrics and Child Health.* 2017;27(1):14-17
3. Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatr Radiol.* 2012;42 Suppl 1:S158-176 pmid:22395728
4. Embleton N, Wood CL. Growth, bone health, and later outcomes in infants born preterm. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):529-532 pmid:25128223
5. Figueras-Aloy J, Alvarez-Dominguez E, Perez-Fernandez JM, Moretones-Sunol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164(3):499-504 pmid:24331689
6. Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW. Bone mineralisation in ex-preterm infants aged 8 years. *Eur J Pediatr.* 1999;158(8):658-661 pmid:10445346
7. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol.* 2008;28(9):619-623 pmid:18548083
8. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8):982-990 pmid:23963689
9. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sanchez-Illana A, Nunez-Ramiro A, Kuligowski J, Chafer-Pericas C, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol.* 2017;12:674-681 pmid:28395175
10. Cooper C, Walker - Bone K, Arden N, Dennison E. Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: the role of intrauterine programming. *Rheumatology.* 2000;39(12):1312-1315
11. Hovi P, Andersson S, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000135 pmid:19707270

12. Balasuriya CND, Evensen KAI, Mosti MP, Brubakk AM, Jacobsen GW, Indredavik MS, et al. Peak Bone Mass and Bone Microarchitecture in Adults Born With Low Birth Weight Preterm or at Term: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2491-2500 pmid:28453635
13. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. *Bone.* 2009;45(1):142-149 pmid:19306955
14. Weiler H, Yuen C, Seshia M. Growth and bone mineralization of young adults weighing less than 1500 g at birth. *Early human development.* 2002;67(1):101-112
15. Erlandson MC, Sherar LB, Baxter-Jones AD, Jackowski SA, Ludwig-Auser H, Arnold C, et al. Preterm birth and adolescent bone mineral content. *American journal of perinatology.* 2011;28(02):157-163
16. Dalziel SR, Fenwick S, Cundy T, Parag V, Beck TJ, Rodgers A, et al. Peak bone mass after exposure to antenatal betamethasone and prematurity: follow - up of a randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2006;21(8):1175-1186
17. Breukhoven PE, Leunissen RW, de Kort SW, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(1):133-138 pmid:21030495
18. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991;181(1):129-133 pmid:1887021
19. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics.* 2001;108(2):E35 pmid:11483845
20. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59 pmid:23601190
21. Organization WH. *WHO child growth standards: length/height for age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age, methods and development.* World Health Organization; 2006.



22. Trivel D, Calmels P, Leger L, Busso T, Devillard X, Castells J, et al. Validity and reliability of the Huet questionnaire to assess maximal oxygen uptake. *Can J Appl Physiol*. 2004;29(5):623-638 pmid:15509875
23. Shatenstein B, Nadon S, Godin C, Ferland G. Development and validation of a food frequency questionnaire. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*. 2005;66(2):67-75
24. Shatenstein B, Amre D, Jabbour M, Feguery H. Examining the relative validity of an adult food frequency questionnaire in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(5):645-652 pmid:20871415
25. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2015;18(3):274-286 pmid:26277847
26. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970;45(244):755-762 pmid:5491878
27. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864-1873 pmid:20940232
28. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2735-2748 pmid:22684497
29. Buttazzoni C, Rosengren B, Tveit M, Landin L, Nilsson JA, Karlsson M. Preterm Children Born Small for Gestational Age are at Risk for Low Adult Bone Mass. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(2):105-113 pmid:26472429
30. Compston J, Cooper C, Kanis J. Bone densitometry in clinical practice. *BMJ: British Medical Journal*. 1995;310(6993):1507
31. Cooper C, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 1992;3(6):224-229 pmid:18407104

32. Fewtrell MS. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl):1870S-1873S pmid:21543543
33. Mori T, Ishii S, Greendale GA, Cauley JA, Sternfeld B, Crandall CJ, et al. Physical activity as determinant of femoral neck strength relative to load in adult women: findings from the hip strength across the menopause transition study. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):265-272 pmid:23812598
34. Pocock NA, Eisman JA, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Physical fitness is a major determinant of femoral neck and lumbar spine bone mineral density. *J Clin Invest.* 1986;78(3):618-621 pmid:3745429
35. Ireland A, Muthuri S, Rittweger J, Adams JE, Ward KA, Kuh D, et al. Later Age at Onset of Independent Walking Is Associated With Lower Bone Strength at Fracture-Prone Sites in Older Men. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1209-1217 pmid:28181695
36. Ireland A, Sayers A, Deere KC, Emond A, Tobias JH. Motor Competence in Early Childhood Is Positively Associated With Bone Strength in Late Adolescence. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):1089-1098 pmid:26713753
37. Synnes A, Luu TM, Moddemann D, Church P, Lee D, Vincer M, et al. Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition.* 2016:fetalneonatal-2016-311228
38. Dalziel SR, Fenwick S, Cundy T, Parag V, Beck TJ, Rodgers A, et al. Peak bone mass after exposure to antenatal betamethasone and prematurity: follow-up of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006;21(8):1175-1186 pmid:16869715
39. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic Bone Disease: A Continued Challenge in Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2014;38(8):982-990 pmid:23963689
40. Ryan S. Bone mineralization in preterm infants. *Nutrition.* 1998;14(10):745-747 pmid:9785352
41. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000;27(1):147-170 pmid:10690569

42. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(2):F82-85 pmid:11882548
43. Bridges KM, Pereira-da-Silva L, Tou JC, Ziegler J, Brunetti L. Bone metabolism in very preterm infants receiving total parenteral nutrition: do intravenous fat emulsions have an impact? *Nutrition Reviews.* 2015;73(12):823-836
44. Fewtrell MS, Edmonds CJ, Isaacs E, Bishop NJ, Lucas A. Aluminium exposure from parenteral nutrition in preterm infants and later health outcomes during childhood and adolescence. *Proc Nutr Soc.* 2011;70(3):299-304 pmid:21781356
45. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics.* 1999;103(6 Pt 1):1150-1157 pmid:10353922
46. Wood CL, Wood AM, Harker C, Embleton ND. Bone mineral density and osteoporosis after preterm birth: the role of early life factors and nutrition. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:902513 pmid:23662104

## Chapitre 5: Discussion

Les jeunes adultes nés prématurément présentent une plus faible DMO surfacique en score Z (colonne lombaire et corps entier) et en score T (col fémoral) comparativement à des contrôles nés à terme. Ceci est en partie expliqué par une plus petite stature et un plus faible poids à l'âge adulte, bien que la différence de DMO surfacique en score T persiste au niveau du col fémoral même en tenant compte de ces facteurs. Le degré de sévérité de la maladie néonatale, mesuré indirectement par la durée totale d'utilisation d'oxygène et d'hospitalisation néonatale, ainsi que par un ralentissement de la croissance pondérale dans les 6 mois suivant le congé, est associé à une plus faible DMO surfacique chez les jeunes adultes prématurés. Notre étude est unique dans le sens qu'elle a étudié la santé osseuse à l'âge adulte dans une cohorte d'individus avec AG plus bas (< 29 semaines) comparativement à celui d'autres études (6-10). De plus, le jumelage des participants par l'âge et le sexe avec des contrôles recrutés parmi la famille et les amis a permis de réduire l'influence des facteurs confondants environnementaux tels que le tabagisme (corrélation de 86% à l'intérieur des paires), l'activité physique ( $r=0.70$ ) et le niveau sanguin de vitamine D ( $r=0.38$ ), facilitant ainsi l'isolation de l'effet de la prématurité. Finalement, la collecte exhaustive des données néonatales a permis d'explorer les différents déterminants possibles de la santé osseuse à long terme.

Nos résultats confirment les études précédentes de Hovi et al. et Balasuriya et al. qui ont démontré une réduction de la DMO chez les jeunes adultes nés prématurément avec un poids à la naissance < 1500 g (6, 8). Dans le Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults, Hovi et al. ont étudié 144 participants nés entre 24 à 36 semaines d'AG (AG moyen de 29 semaines) et 139 contrôles nés à terme (6). Ils ont observé une diminution de 0,51 unités en score Z au niveau de la colonne vertébrale, de 0,56 unités au niveau du col fémoral et de 0,33 unités pour le corps total chez les jeunes adultes nés prématurément; ces résultats étaient comparables aux nôtres avant ajustement. Une fois qu'ils ont ajusté pour le sexe, la taille à l'âge adulte et l'indice de masse corporelle, la différence demeurerait statistiquement significative uniquement à la colonne vertébrale et au col fémoral. Dans le même ordre d'idée, Balasuriya et al. ont étudié 52 jeunes adultes nés avec un très faible poids (AG moyen de 29 semaines) et 75 participants nés à terme (8). La différence moyenne de la DMO en score Z, ajustée pour le poids et la taille, était

significativement plus faible au niveau du col fémoral et du corps total, mais pas pour la colonne vertébrale. Ces résultats indiquent donc, en général, une diminution de la DMO surfacique ainsi qu'un taux plus élevé de faible DMO surfacique suite à une naissance très prématurée ou un poids <1500 g, à un âge où la masse osseuse atteint un sommet. Ces résultats peuvent être partiellement expliqués par l'indice de masse corporelle qui est plus faible chez les individus nés prématurément. En effet, la DMO mesurée par DXA scan évalue une densité surfacique, c'est-à-dire la quantité en grammes de minéraux osseux par cm<sup>2</sup> de surface scannée. Elle reflète donc à la fois la taille de l'os et sa densité. Ainsi, des individus plus petits en poids et en taille pourraient avoir une réduction de leur DMO surfacique étant donné que leurs os sont plus petits. Malgré ce fait, la DMO surfacique en score T demeure pour l'instant un très bon indicateur pour le risque de fracture chez les femmes ménopausées (82). Chez les jeunes adultes, le score Z est recommandé pour estimer le risque de fracture tout en tenant compte de l'antécédent médical du sujet (44). Dans notre étude, en raison de problèmes techniques, seuls les scores Z pour le corps total et la colonne vertébrale ont été obtenus alors que pour le col fémoral, nous n'avions que le score T. Cependant, comme le score T compare le sujet à une population de jeunes femmes âgées de 20 à 29 ans, la valeur du score T et du score Z devrait se ressembler dans notre population (46). Bien que nos participants soient encore jeunes, la diminution de la DMO surfacique chez les prématurés est importante à connaître sur le plan clinique afin d'agir en amont afin de maximiser le pic masse osseuse. Pour l'instant, il n'y a pas de différence observée dans les antécédents de fracture entre les groupes de prématurés et nés à terme ni dans notre étude ni dans celle de Balasuriya. Cependant, il est important de souligner que contrairement à Balasuriya, notre étude n'a pas distingué entre les mécanismes de fracture à haute versus faible vitesse. Il faut toutefois garder en tête que nos participants étaient encore relativement jeunes pour la survenue de fractures ostéoporotiques, dont l'incidence augmente habituellement après 65 ans (82). Le futur déterminera si cette cohorte de prématurés fait face à une augmentation du taux de fractures à un plus jeune âge que normalement attendu.

De façon intéressante, dans les trois études citées plus haut incluant la nôtre, la DMO surfacique au niveau du col fémoral demeure significativement plus faible malgré l'ajustement pour la taille et le poids. Ceci suggère la présence d'autres mécanismes pathophysiologiques liant la prématurité à une faible DMO surfacique à l'âge adulte. D'autres variables à considérer

sont l'activité physique et l'âge d'acquisition de la marche, deux déterminants de la DMO surfacique au niveau du col fémoral (83-86). Ainsi, dans une étude prospective de cohorte de 2327 enfants, ceux qui avaient de moins bonnes habiletés motrices à 18 mois avaient une plus faible DMO au niveau du bassin à 17 ans. Ceci s'était possiblement développé au fil du temps avec une moins bonne qualité de la charge habituelle sur les membres inférieurs, qui est déterminée par les compétences motrices du nourrisson. Étant donné que les enfants nés prématurément présentent souvent un retard moteur, il est possible que cette stimulation chronique osseuse sous-optimale mène plus tard à une réduction de la DMO surfacique. Malheureusement, nous n'avons pas de données sur le développement moteur dans notre étude.

Les études qui n'ont pas démontré de différence dans la DMO surfacique à long terme entre prématurés et individus nés à terme ont surtout recruté des participants nés à un plus grand AG. Buttazoni et al. ont étudié des individus dont l'AG moyen était de  $32,1 \pm 1,6$  semaines. Seuls ceux avec un petit poids pour l'AG avaient une plus faible DMO (9). De façon similaire, la cohorte de Breukhoven et al. (7) avait un AG moyen de 32,2 semaines et les participants ne souffraient d'aucune complication néonatale. Dans l'étude de Dalziel et al., l'AG médian était de 35 semaines avec un écart interquartile variant de 33 à 38 semaines (87). D'ailleurs, Hovi et al. ont démontré que pour chaque semaine additionnelle de gestation, le score Z de la DMO surfacique de la colonne vertébrale était augmentée de 0,19 unités (6). Étant donné que l'accrétion osseuse survient au cours du dernier trimestre de la grossesse, les nourrissons nés à des AG plus précoces présentent un risque augmenté de maladie néonatale qui pourrait entraîner une alimentation sub-optimale, une inflammation accrue et une exposition à des médicaments qui influence la minéralisation osseuse. Tous ces facteurs peuvent contribuer à l'ostéopénie de la prématurité (48-50) et notre étude indique que cet effet persiste à l'âge adulte.

En effet, nous avons examiné les facteurs néonataux qui peuvent être associés à la santé osseuse à l'âge adulte dans le groupe des prématurés. Bien que nous n'ayons pas observé de différences dans le taux de complications néonatales entre individus avec DMO surfacique diminuée et DMO surfacique normale, une plus longue durée d'utilisation de l'oxygène et d'hospitalisation suggèrent davantage de problèmes pulmonaires dans le groupe avec DMO surfacique diminuée. En raison de la collecte rétrospective des données néonatales, il était difficile d'étudier en détail les mécanismes impliqués, mais les études précédentes ont souligné

la cooccurrence de maladie osseuse métabolique, de problèmes respiratoires reliés à la prématurité et de déficit nutritionnel postnatal (88). Nous n'avons pas été en mesure de déterminer avec précision l'apport en calcium, en phosphore et en protéine durant la période néonatale, mais, comme dans les études antérieures (89-91), nous avons observé un pourcentage élevé en général de retard de croissance extra-utérin. Ceci peut avoir un effet à long terme sur la programmation osseuse (17, 92, 93). De plus, une plus grande vélocité de croissance entre le congé et 6 mois d'âge corrigé a été observée dans le groupe d'individus avec DMO surfacique normale. Nous ne pouvons toutefois établir si ce rattrapage est la conséquence d'une meilleure alimentation après le congé menant à une meilleure minéralisation squelettique périphérique (94-96).

## **5.2 Limites de l'étude**

Nous avons tenté de minimiser les biais de notre étude, mais ceux-ci n'ont pu être complètement éliminés. Nous devons donc en tenir compte dans l'interprétation de nos résultats et réfléchir aux opportunités d'amélioration pour une étude subséquente.

### **5.2.1 Biais de sélection**

En raison du protocole d'évaluation qui incluait plusieurs tests physiques et la complétion de questionnaires, les participants ayant des problèmes neurosensoriels sévères (paralysie cérébrale ne permettant pas les déplacements autonomes, surdité, cécité) ont été exclus. Ces individus sont en général ceux qui ont été le plus malades durant le séjour en néonatalogie. Ainsi, il se pourrait que nous ayons sous-estimé l'association réelle de la prématurité et de la santé osseuse à long terme. Une étude se concentrant uniquement sur la santé osseuse pourrait en théorie accommoder tous les individus éligibles, malgré leur handicap, afin de dresser un portrait plus réel de l'impact à long terme de la très grande prématurité.

Par ailleurs, les participants de notre étude ne représentent qu'une fraction de toute la cohorte initiale née et suivie au CHUSJ étant donné les difficultés à retracer les individus 20 ans plus tard. Bien que les caractéristiques néonatales des participants à l'étude étaient comparables à celles de toute la population éligible, des différences non-mesurées sont possibles, notamment au niveau socio-économique (nos participants proviennent probablement de strates socio-

économiques plus stables et favorisées). Ainsi, nos résultats sont généralisables aux individus nés prématurément qui ont des caractéristiques similaires. Nous avons tenté de retrouver ces patients par le biais des bases de données de la Régie de l'assurance de maladie du Québec qui contiennent les informations concernant les changements d'adresse, mais ces démarches se sont avérées infructueuses pour des raisons administratives. L'autre solution est de suivre une nouvelle cohorte dès leur sortie de l'unité de néonatalogie avec des points de rencontre fréquents afin de maintenir un lien et mettre à jour les coordonnées.

### **5.2.2 Collecte de données rétrospective**

La nature rétrospective de notre collecte de données peut mener à des données manquantes qui affectent la précision de nos mesures néonatales ou rendent carrément impossible l'évaluation de certains facteurs sur la santé osseuse à long terme.

#### **Ostéopénie de prématurité**

Il y a 20 ans, la présence ou non d'ostéopénie de prématurité n'était malheureusement pas un diagnostic bien reconnu et identifié dans les hôpitaux du Québec. Ainsi, cette information était peu rapportée (voire non rapportée) dans les dossiers médicaux. Nous ne pouvons donc pas savoir si une faible DMO surfacique à l'âge adulte est associée à une faible DMO néonatale. De plus, nous n'avons qu'une seule mesure de DMO surfacique à l'âge adulte, ce qui ne nous permet pas de postuler sur la trajectoire de développement de la DMO surfacique.

#### **Croissance**

Les données de croissance du congé à 6 mois et de 6 mois à 24 mois d'AC ont été collectées. Cependant, certains participants avaient des données manquantes, car cette information n'était pas prospectivement colligée. Par ailleurs, comme ces données sont notées par différents professionnels de la santé dans des contextes variés (à la maison, au CLSC, à l'hôpital, etc.), la différence entre les méthodes utilisées pour mesurer le poids et la taille peut aussi diminuer la validité et la précision des données. Nous pourrions mieux identifier les périodes de rattrapage staturo-pondéral et discuter des interventions qui pourraient maximiser la DMO surfacique pendant l'enfance et l'adolescence si nous avions une meilleure idée de la croissance complète des participants.



### **Nutrition postnatale**

Les études indiquent des résultats différents concernant l'alimentation néonatale et leur effet sur la santé osseuse à long-terme (97-102). Nous avons essayé de collecter le type d'alimentation après la naissance (allaitement maternel, nutrition parentérale ou poudre de lait commercial), ainsi que la durée et la quantité. Cependant, l'information au dossier était souvent insuffisante ou manquait de précision. Par ailleurs, les dossiers médicaux des différents centres hospitaliers ne rapportaient pas l'information de la même façon. Il nous a donc été difficile de vérifier directement l'influence de la nutrition postnatale sur la santé osseuse à long-terme.

### **Âge de la maturité sexuelle**

Les participants ont donné une estimation de l'âge de leur puberté en se basant sur l'âge de la ménarche chez les femmes ou l'âge de poussée de croissance chez les hommes. Or, cette méthode est imprécise puisque les participants ne se souviennent pas nécessairement de cette information, surtout en ce qui a trait à la poussée de croissance. Il y a également un risque de biais de mémoire, mais comme il est peu probable que les participants connaissaient le lien entre la DMO surfacique et l'âge de la puberté, nous croyons qu'il ne s'agit pas d'un enjeu. L'utilisation de l'échelle de Tanner de façon prospective permettrait l'obtention de données plus fiables et précises, mais ceci n'était pas possible dans l'étude actuel de part le devis de recrutement.

### **Santé maternelle pendant la grossesse**

Des études réalisées chez les enfants nés à terme ont également indiqué l'impact de la santé maternelle sur la santé osseuse de l'enfant (103-105). Dans le cas de notre étude, les apports nutritionnels et la composition corporelle de la mère au moment de la grossesse sont des informations non disponibles dans les dossiers médicaux. Certains participants ont perdu contact avec leur mère pour diverses raisons, ce qui a également causé un obstacle à la collecte des données maternelles.

### **Antécédent médical du participant**

L'utilisation chronique de corticostéroïde est considérée comme un facteur à risque de l'ostéopénie (34, 106). Dans notre étude, nous ignorons la quantité et la fréquence d'utilisation des corticostéroïdes. De plus, une faible DMO surfacique peut être liée à un antécédent de fracture, mais nous ne connaissons pas la sévérité des fractures ni le mécanisme. Encore une fois, ceci a un impact sur la précision de nos mesures.

### **Collecte de données prospective**

Une collecte de données prospective peut diminuer le biais de mémoire et l'imprécision des mesures. Si l'étude était à refaire, un suivi régulier des participants à partir de leur naissance serait établi avec l'utilisation d'un formulaire de collecte de données suivant un manuel des procédures. De cette façon, la méthode de collecte de données et de prises de mesures peut être standardisée et demeurée constante ou reproductible d'un participant à un autre. Les moments de visite après le congé pourraient être idéalement 24 mois d'AC, 8 ans, 12 ans, 16 ans et 20 ans afin de couvrir la croissance complète. Ces périodes représentent également des âges auxquels un rattrapage de croissance semble avoir été observé chez les enfants nés prématurément (63, 66-68). Le fait d'être en contact avec les participants de façon régulière peut aussi faciliter le taux de rétention.

### **5.2.3 Collecte de données nutritionnelles et d'activités physiques**

Nous avons beaucoup de données manquantes au niveau nutritionnel étant donné que les questionnaires n'ont pas été bien remplis. Les participants avec des données complètes de nutrition étaient toutefois comparables aux participants avec données incomplètes. Cependant, la faible taille d'échantillon (n=34 paires) demeure une limitation importante dans la généralisation de ces données. Notre erreur aura été de ne pas vérifier les questionnaires dès le jour de l'évaluation. Dans le futur, avec l'aide d'une nutritionniste, nous pourrions aussi compléter l'évaluation à l'aide d'un journal alimentaire de 3 jours avec les participants, qui est aussi une manière fiable et moins sujette au biais de mémoire qu'un questionnaire alimentaire sur un an. Avec des données nutritionnelles plus riches, nous aurions pu calculer le nombre de portions de groupes alimentaires et les comparer aux recommandations de Santé Canada. L'obtention de ces données aurait pu servir à bâtir des plans d'intervention nutritionnelle pour

cette population. De plus, dans l'étude actuelle, nous avons collecté la capacité cardiorespiratoire maximale estimée par le questionnaire de Huet. La DMO surfacique est surtout influencée par certains types d'activité physique notamment ceux avec impact. Un recensement plus précis du type et de la fréquence des activités physiques serait plus utile. Encore mieux, la mesure directe de la force musculaire serait plus précise dans la détermination des qualités physiques en relation avec la DMO surfacique.

#### **5.2.4 Collecte de données de la densité minérale osseuse**

L'ostéodensitométrie permet l'évaluation de la quantité osseuse, pas la qualité (20, 107). De futures études analysant la quantité et la qualité osseuse fourniront un portrait plus exact de la santé osseuse et augmenteront la validité de l'association avec le risque futur d'ostéoporose (35). De plus, dans notre étude, pour des raisons techniques, seuls les scores T, et non Z, étaient disponibles pour le col fémoral. Selon les recommandations de l'ISCD, l'utilisation du score T est suggérée chez les femmes ménopausées et chez les hommes de 50 ans et plus uniquement, tandis que c'est le score Z qui est applicable chez les enfants et jeunes adultes (44). Malgré le fait qu'il y a des études plus anciennes qui utilisent le score T chez les jeunes adultes et que le score Z et le score T devraient être relativement semblables dans notre population (46), nous n'avons pas les valeurs en score Z, ce qui aurait été plus approprié pour comparer la DMO surfacique du col fémoral entre les jeunes adultes nés prématurés et ceux nés à terme. .

#### **5.2.5 Analyse statistique**

Une des limitations des données de la DMO surfacique est qu'elles sont associées avec la taille du sujet. Ainsi, il y a un risque de surestimation de la DMO surfacique chez une personne plus grande et un risque de sous-estimation chez une personne de petite taille (44). Lors de nos analyses de DMO surfacique en score Z ou en score T, nous avons ajusté pour le poids et la taille en utilisant un modèle GEE pour les variables continues. Cependant, lorsque nous avons comparé le pourcentage de participants avec un score  $Z < -1$  ou un score  $T < -1$ , ces résultats catégoriques n'ont pas été ajustés, bien que ceci aurait dû être fait (et sera fait lors de la publication finale du manuscrit).

### **5.3 Validités externes et perspective de recherche**

Notre étude indique la présence d'une association entre la prématurité, la sévérité de la maladie néonatale, la croissance et la DMO surfacique. Cependant, nos données s'appliquent aux patients nés il y a 20-30 ans. La façon de nourrir les bébés au soin intensif néonatal et après le congé ont progressé depuis les dernières vingtaines d'années (108-110). Ainsi, les nouvelles cohortes d'individus nés prématurément auront peut-être une meilleure DMO surfacique que les anciennes. Toutefois, nos données demeurent pertinentes puisque nos participants représentent tout de même la première génération de survivants de la très grande prématurité à l'ère de la néonatalogie moderne (fin des années 80, début des années 90). Étant donné que la DMO surfacique diminue avec l'âge, ces jeunes adultes nés prématurément sont à risque de développer de l'ostéoporose dans le futur et des problèmes osseux tels que les fractures de fragilité, la douleur chronique et la réduction de la taille (111). Ces problèmes peuvent non seulement diminuer la qualité de vie chez les individus et mener au déconditionnement physique, mais ils constituent également un fardeau important pour notre système de santé. Les coûts médicaux associés à l'ostéoporose en 2010 se chiffrent à environ 2,53 milliards de dollars incluant les soins intensifs et les soins de longue durée et ceci continuera à augmenter avec une population canadienne de plus en plus âgée (39). Ainsi, les interventions futures qui visent à promouvoir une saine alimentation et une amélioration de la capacité physique sont donc des conseils généraux qui sont encore plus importants dans cette population à risque.

Des futurs projets qui étudient l'évolution de la santé osseuse chez les individus nés prématurément, l'impact de la prématurité chez les personnes âgées, les interventions possibles pour maximiser le pic masse osseuse peuvent donc nous aider à mieux comprendre ce sujet.

## Chapitre 6: Conclusion

En conclusion, notre étude clinique a permis de faire avancer la connaissance sur le lien entre la prématurité et la santé osseuse à long terme. Nos résultats confirment notre hypothèse que les jeunes adultes nés prématurément ont une diminution de la DMO surfacique en score Z ou en score T par rapport à des pairs nés à terme. Les prématurés avec faible DMO surfacique semblaient plus malades durant la période néonatale. Nos interventions devraient viser l'optimisation du gain de la masse osseuse pendant l'enfance et l'adolescence afin d'atteindre un pic plus élevé dans la vingtaine avant que s'installe le déclin naturel de la DMO surfacique. Par après, le risque de fractures devrait comprendre les facteurs traditionnels décrits dans la littérature générale, mais peut-être aussi inclure la naissance très prématurée. Les médecins dans la communauté devraient par ailleurs continuer à promouvoir une alimentation riche en calcium et vitamine D et encourager l'activité physique chez ces jeunes adultes.

Le taux de survie suivant une naissance prématurée a augmenté depuis les dernières 20 années. Des études précédentes ont pu examiner l'influence de la prématurité sur la santé osseuse pendant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte. Il sera important d'établir si la diminution de la DMO se fait au même rythme chez les prématurés versus les individus nés à terme ou de façon accélérée avec le vieillissement. L'étude actuelle a uniquement évalué la quantité osseuse en se basant sur la DMO surfacique. De futures études devraient inclure des mesures de la qualité osseuse, telles que la géométrie osseuse et la microarchitecture, afin de permettre un meilleur phénotypage facilitant la stratification du risque de fracture.

# Bibliographie

1. Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: current issues. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(5):S80-S8.
2. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):337-47.
3. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr*. 2009;35(1):20.
4. Boot AM, de Ridder MA, van der Sluis IM, van Slobbe I, Krenning EP, Keizer-Schrama SM. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone*. 2010;46(2):336-41.
5. Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, Joseph L, Jackson S, Kreiger N, et al. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1948-57.
6. Hovi P, Andersson S, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000135.
7. Breukhoven PE, Leunissen RW, de Kort SW, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1):133-8.
8. Balasuriya CND, Evensen KAI, Mosti MP, Brubakk AM, Jacobsen GW, Indredavik MS, et al. Peak Bone Mass and Bone Microarchitecture in Adults Born With Low Birth Weight Preterm or at Term: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2491-500.
9. Buttazzoni C, Rosengren B, Tveit M, Landin L, Nilsson JA, Karlsson M. Preterm Children Born Small for Gestational Age are at Risk for Low Adult Bone Mass. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(2):105-13.
10. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. *Bone*. 2009;45(1):142-9.
11. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J. Born too soon: The global action report on preterm birth: World Health Organization; 2012.

12. Health Fact Sheets Preterm live births in Canada, 2000 to 2013. Ottawa: Canada H; 2016.
13. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):372-6.
14. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(17):1802-9.
15. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *Journal of internal medicine*. 2007;261(5):412-7.
16. Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thebaud B, Nuyt AM. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ*. 2016;188(10):736-46.
17. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest*. 1995;25(7):457-63.
18. Zwicker JG, Harris SR. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *Pediatrics*. 2008;121(2):e366-e76.
19. Johnston KM, Gooch K, Korol E, Vo P, Eyawo O, Bradt P, et al. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr*. 2014;14:93.
20. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S131-9.
21. Bayliss L, Mahoney DJ, Monk P. Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surgery (Oxford)*. 2012;30(2):47-53.
22. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organization technical report series. 2003;921:1-164, back cover.
23. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest*. 1987;80(3):706-10.
24. Schonau E. The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2004;19(8):825-31.
25. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporos Int*. 1994;4 Suppl 1:7-13.
26. Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14(10):843-7.

27. Hunter DJ, Sambrook PN. Bone loss. *Epidemiology of bone loss. Arthritis Res.* 2000;2(6):441-5.
28. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clinical therapeutics.* 2015;37(8):1837-50.
29. Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4(2):61-76.
30. Smith DM, Khairi MR, Norton J, Johnston CC, Jr. Age and activity effects on rate of bone mineral loss. *J Clin Invest.* 1976;58(3):716-21.
31. Seifert-Klauss V, Fillenberg S, Schneider H, Lippa P, Mueller D, Kiechle M. Bone loss in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: results of a prospective observational study over 9 years. *Climacteric.* 2012;15(5):433-40.
32. Chesnut CH, 3rd. Is osteoporosis a pediatric disease? Peak bone mass attainment in the adolescent female. *Public Health Rep.* 1989;104 Suppl:50-4.
33. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res.* 1999;14(9):1622-7.
34. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama.* 2001;285(6):785-95.
35. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2006;194(2 Suppl):S3-11.
36. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-43.
37. Fast Facts from the 2009 Canadian Community Health Survey - Osteoporosis Rapid Response. In: Canada PAoH, editor. Ottawa: Health Canada; 2010.
38. Tarride JE, Hopkins RB, Leslie WD, Morin S, Adachi JD, Papaioannou A, et al. The burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2591-600.
39. Hopkins RB, Burke N, Von Keyserlingk C, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, et al. The current economic burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int.* 2016;27(10):3023-32.
40. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Vertebral Fractures: Clinical Importance and Management. *The American journal of medicine.* 2016;129(2):221 e1-10.



41. Lopes JB, Fung LK, Cha CC, Gabriel GM, Takayama L, Figueiredo CP, et al. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the Sao Paulo Ageing & Health Study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(12):1401-6.
42. Hallberg I, Bachrach-Lindstrom M, Hammerby S, Toss G, Ek AC. Health-related quality of life after vertebral or hip fracture: a seven-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:135.
43. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Keckskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2014;17(2):225-42.
44. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2015;18(3):274-86.
45. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series. 1994;843:1-129.
46. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2735-48.
47. Sheu A, Diamond T. Bone mineral density: testing for osteoporosis. *Aust Prescr*. 2016;39(2):35-9.
48. Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatr Radiol*. 2012;42 Suppl 1:S158-76.
49. Sharp M. Bone disease of prematurity. *Early Hum Dev*. 2007;83(10):653-8.
50. Nallagonda S, Nallagonda M, Deorukhkar A. Metabolic bone disease of prematurity—an overview. *Paediatrics and Child Health*. 2017;27(1):14-7.
51. Zhao Z, Ding M, Hu Z, Dai Q, Satija A, Zhou A, et al. Trajectories of length, weight, and bone mineral density among preterm infants during the first 12 months of corrected age in China. *BMC pediatrics*. 2015;15(1):91.
52. van de Lagemaat M, Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Lafeber HN. Small-for-gestational-age preterm-born infants already have lower bone mass during early infancy. *Bone*. 2012;51(3):441-6.

53. Jones CA, Bowden LS, Watling R, Ryan SW, Judd BA. Hypercalciuria in ex-preterm children, aged 7-8 years. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2001;16(8):665-71.
54. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol*. 2008;28(9):619-23.
55. Abou Samra H, Stevens D, Binkley T, Specker B. Determinants of bone mass and size in 7-year-old former term, late-preterm, and preterm boys. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1903-10.
56. Helin I, Landin LA, Nilsson BE. Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1985;74(2):264-7.
57. Kurl S, Heinonen K, Lansimies E, Launiala K. Determinants of bone mineral density in prematurely born children aged 6-7 years. *Acta Paediatr*. 1998;87(6):650-3.
58. Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW. Bone mineralisation in ex-preterm infants aged 8 years. *Eur J Pediatr*. 1999;158(8):658-61.
59. Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, et al. Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res*. 1999;14(5):810-20.
60. Erlandson MC, Sherar LB, Baxter-Jones AD, Jackowski SA, Ludwig-Auser H, Arnold C, et al. Preterm birth and adolescent bone mineral content. *American journal of perinatology*. 2011;28(02):157-63.
61. Weiler H, Yuen C, Seshia M. Growth and bone mineralization of young adults weighing less than 1500 g at birth. *Early human development*. 2002;67(1):101-12.
62. Dalziel SR, Fenwick S, Cundy T, Parag V, Beck TJ, Rodgers A, et al. Peak bone mass after exposure to antenatal betamethasone and prematurity: follow - up of a randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(8):1175-86.
63. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):e30-8.
64. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, Simpson M. Bone mineral content and body size 65 to 100 weeks' postconception in preterm and full term infants. *Arch Dis Child*. 1989;64(11):1579-86.
65. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr*. 2000;137(5):668-73.

66. Hack M, Weissman B, Borawski-Clark E. Catch-up growth during childhood among very low-birth-weight children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1996;150(11):1122-9.
67. Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics*. 2001;108(2):407-15.
68. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*. 2006;118(5):e1452-65.
69. Ford GW, Doyle LW, Davis NM, Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2000;154(8):778-84.
70. Peralta-Carcelen M, Jackson DS, Goran MI, Royal SA, Mayo MS, Nelson KG. Growth of adolescents who were born at extremely low birth weight without major disability. *The Journal of Pediatrics*. 2000;136(5):633-40.
71. Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MM, Yee W, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol*. 2012;29(2):87-94.
72. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*. 2001;108(2):E35.
73. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-33.
74. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
75. WHO child growth standards: length/height for age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age, methods and development: World Health Organization; 2006.
76. Haymond M, Kappelgaard AM, Czernichow P, Biller BM, Takano K, Kiess W, et al. Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention. *Acta Paediatr*. 2013;102(8):787-96.
77. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970;45(244):755-62.
78. Shatenstein B, Payette H, Nadon S, Gray-Donald K, Division on N, Healthy Aging QNoAR. An approach for evaluating lifelong intakes of functional foods in elderly people. *J Nutr*. 2003;133(7):2384-91.

79. Shatenstein B, Nadon S, Godin C, Ferland G. Development and validation of a food frequency questionnaire. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*. 2005;66(2):67-75.
80. Shatenstein B, Amre D, Jabbour M, Feguary H. Examining the relative validity of an adult food frequency questionnaire in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(5):645-52.
81. Trivel D, Calmels P, Léger L, Busso T, Devillard X, Castells J, et al. Validity and reliability of the Huet questionnaire to assess maximal oxygen uptake. *Canadian journal of applied physiology*. 2004;29(5):623-38.
82. Cooper C, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 1992;3(6):224-9.
83. Mori T, Ishii S, Greendale GA, Cauley JA, Sternfeld B, Crandall CJ, et al. Physical activity as determinant of femoral neck strength relative to load in adult women: findings from the hip strength across the menopause transition study. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):265-72.
84. Pocock NA, Eisman JA, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Physical fitness is a major determinant of femoral neck and lumbar spine bone mineral density. *J Clin Invest*. 1986;78(3):618-21.
85. Ireland A, Muthuri S, Rittweger J, Adams JE, Ward KA, Kuh D, et al. Later Age at Onset of Independent Walking Is Associated With Lower Bone Strength at Fracture-Prone Sites in Older Men. *J Bone Miner Res*. 2017;32(6):1209-17.
86. Ireland A, Sayers A, Deere KC, Emond A, Tobias JH. Motor Competence in Early Childhood Is Positively Associated With Bone Strength in Late Adolescence. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):1089-98.
87. Dalziel SR, Fenwick S, Cundy T, Parag V, Beck TJ, Rodgers A, et al. Peak bone mass after exposure to antenatal betamethasone and prematurity: follow-up of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(8):1175-86.
88. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic Bone Disease: A Continued Challenge in Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;38(8):982-90.
89. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):986-90.
90. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(5):F428-30.

91. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):280-9.
92. Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *The Journal of nutrition*. 1998;128(2):401S-6S.
93. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition -- implications for the preterm infant. *J Perinatol*. 2005;25 Suppl 2:S2-6.
94. Ryan S. Bone mineralization in preterm infants. *Nutrition*. 1998;14(10):745-7.
95. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27(1):147-70.
96. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(2):F82-5.
97. Meneghelli M, Pasinato A, Salvadori S, Gaio P, Fantinato M, Vanzo V, et al. Bone status in preterm infant: influences of different nutritional regimens and possible markers of bone disease. *J Perinatol*. 2016;36(5):394-400.
98. Lotfi A, Shiasi K, Amini R, Jahangiri M, Sharif MR, Akbari H, et al. Comparing the Effects of Two Feeding Methods on Metabolic Bone Disease in Newborns with Very Low Birth Weights. *Global journal of health science*. 2015;8(1):249-54.
99. Fewtrell M. Early nutritional predictors of long-term bone health in preterm infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(3):297-301.
100. Venkataraman PS, Blick KE. Effect of mineral supplementation of human milk on bone mineral content and trace element metabolism. *J Pediatr*. 1988;113(1 Pt 2):220-4.
101. Fewtrell MS. Growth and nutrition after discharge. *Semin Neonatol*. 2003;8(2):169-76.
102. Alpay F, Unay B, Narin Y, Akin R, Inanc N, Ozcan O, et al. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in preterm infants fed human milk or formula. *Eur J Pediatr*. 1998;157(6):505-7.
103. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, et al. Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res*. 2001;16(9):1694-703.
104. Wood CL, Wood AM, Harker C, Embleton ND. Bone mineral density and osteoporosis after preterm birth: the role of early life factors and nutrition. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:902513.

105. Harvey NC, Javaid MK, Arden NK, Poole JR, Crozier SR, Robinson SM, et al. Maternal predictors of neonatal bone size and geometry: the Southampton Women's Survey. *J Dev Orig Health Dis.* 2010;1(1):35-41.
106. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, Leslie WD, Lyons D, Papaioannou A, et al. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes.* 2011;62(4):243-50.
107. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int.* 2003;14 Suppl 3:S13-8.
108. Bridges KM, Pereira-da-Silva L, Tou JC, Ziegler J, Brunetti L. Bone metabolism in very preterm infants receiving total parenteral nutrition: do intravenous fat emulsions have an impact? *Nutrition Reviews.* 2015;73(12):823-36.
109. Fewtrell MS, Edmonds CJ, Isaacs E, Bishop NJ, Lucas A. Aluminium exposure from parenteral nutrition in preterm infants and later health outcomes during childhood and adolescence. *Proc Nutr Soc.* 2011;70(3):299-304.
110. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):189-207.
111. Office of the Surgeon G. Reports of the Surgeon General. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004.

# Annexe I Approbation du Comité d'éthique



Le 13 octobre 2017

Docteure Anne-Monique Nuyt  
CHU Sainte-Justine

Objet	Renouvellement de l'approbation éthique - CÉR
	MP-21-2015-687, 3901 Risque de maladies chroniques chez les jeunes adultes nés prématurément: relation avec des biomarqueurs d'inflammation et de stress oxydatif
	Co-chercheur : Thuy Mai Luu

Bonjour,

Les membres du Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine ont examiné votre demande de renouvellement de l'approbation éthique de votre projet cité en rubrique à leur réunion du 5 octobre 2017. L'approbation éthique de votre projet a été renouvelée par le Comité en date du 5 octobre 2017 et les documents suivants ont été approuvés :

- Protocole de recherche daté du 3 novembre 2016
- Politique de banque datée du 21 janvier 2017
- Formulaires d'information et de consentement, version 3.0, datés du 15 février 2017 (versions française et anglaise)
- Lettre aux participants Jewish datée du 15 novembre 2016
- Lettre aux participants CUSM datée du 15 février 2017

Les formulaires d'information et de consentement estampillés ont été déposés dans le dossier du projet. Nous vous prions de vous servir de ces versions estampillées.

Veuillez prendre note que cette décision s'applique également aux établissements suivants :

- L'Hôpital Général Juif Sir Mortimer B. Davis, Dre Ermalinda Pelausa
- CUSM, Dre Andreea Gorgos

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réévalués annuellement. La durée de votre approbation sera effective jusqu'au **5 octobre 2018**. Il est de votre responsabilité de soumettre une demande au comité pour que l'approbation éthique soit renouvelée avant la date d'expiration. Il est également de votre responsabilité d'aviser le comité dans les plus brefs délais de toute modification au projet et/ou de tout événement grave et inattendu susceptible d'augmenter le niveau de risque ou d'influer sur le bien-être du participant.

En vous souhaitant une bonne poursuite de votre projet,

Me Geneviève Cardinal  
Présidente  
Comité d'éthique de la recherche



# Annexe II Formulaire de consentement



## FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

### TITRE: HAPI – Health of Adult Preterms Investigation

*Risque de maladies chroniques chez le jeune adulte né prématurément : Relation avec des biomarqueurs d'inflammation et de stress oxydatif.*

#### Chercheurs responsables du projet au CHU Sainte-Justine:

Dre. Anne Monique Nuyt, MD, Néonatalogiste  
Dre. Thuy Mai Luu, MD, MSc, Pédiatre

#### Chercheur responsable du projet à l'Hôpital Général Juif:

Dre. Ermelinda Pelausa, MD, Néonatalogiste

#### Chercheur responsable du projet au Centre Universitaire de Santé McGill :

Dre. Andreea Gorgos, Pédiatre

#### Co-chercheurs (CHU Sainte-Justine)

Dr. Émile Levy, MD, PhD, Professeur en nutrition  
Dr. Jean-Luc Bigras, MD, Cardiologue  
Dre. Nathalie Alos, MD, Pédiatre endocrinologue  
Dre. Mélanie Henderson, MD, Pédiatre endocrinologue  
Dre. Anne Laure Lapeyraque, MD, Pédiatre néphrologue  
Jean-Claude Lavoie, PhD, Professeur au département de pédiatrie et nutrition  
Benoit Masse, PhD, Professeur agrégé à la faculté de Médecine

#### Collaborateurs internes (CHU Sainte-Justine):

Dre. Josée Dubois, MD, Imagerie médicale  
Dr. Marc Girard, MD, Interniste  
Dre. Francine Lefebvre, MD, Néonatalogiste  
Dr. Denis Bérubé, MD, Pneumologue  
Dr. Patrick Hamel, MD, Ophtalmologiste  
Dre. Rosanne Superstein, MD, Ophtalmologiste

#### Collaborateurs externes:

Dre. Geneviève Gyger, MD, Rhumatologue, Hôpital général juif  
Dr. Gabriel Altit, MD, Néonatalogiste, Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM)

#### Financement: Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

**INTRODUCTION :** Le Département de pédiatrie du CHU Sainte-Justine, la Clinique de suivi néonatal de l'Hôpital Général Juif et la Clinique de suivi néonatal du Centre Universitaire de Santé McGill participent à plusieurs projets de recherche dans le but d'améliorer les connaissances, les traitements et le suivi des enfants prématurés.

Nous sollicitons aujourd'hui votre participation à ce projet de recherche. Nous vous invitons à lire ce formulaire d'information afin de prendre une décision si vous désirez participer à ce projet de recherche. Il est bien important de comprendre ce formulaire.

N'hésitez pas à poser des questions.

Prenez le temps nécessaire pour prendre votre décision.

### **NATURE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

Ce projet de recherche vise à étudier la santé globale des adultes nés prématurément et à la comparer à celle d'autres adultes nés à terme. Nous voulons identifier les signes avant-coureurs de maladies chroniques (comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'ostéoporose ou la maladie chronique pulmonaire) afin de pouvoir intervenir rapidement et faire de la prévention. Nous voulons aussi comprendre pourquoi certains anciens prématurés sont plus susceptibles de développer ces maladies. Nous croyons que l'inflammation ou le stress oxydatif (un déséquilibre entre les antioxydants et les produits toxiques dérivés de l'oxygène) pourraient avoir un rôle dans les mécanismes menant au développement de maladies.

Pour ce faire, nous allons évaluer 6 volets de votre santé : (1) la santé du cœur et des vaisseaux, (2) la santé des reins, (3) la santé des poumons, (4) la santé métabolique – taux de sucre et de gras, (5) la santé des os et (6) les yeux.

### **NOMBRE DE PARTICIPANTS**

Nous désirons, dans le cadre de cette étude, étudier 380 jeunes adultes (180 prématurés et 200 nés à terme), du même âge. Cette étude se déroulera au CHU Sainte-Justine, à l'hôpital Général Juif et au Centre Universitaire de Santé McGill.

### **DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE**

Si vous acceptez de participer à cette étude et que vous signez le présent formulaire d'information et de consentement, nous vous demanderons de venir au CHU Sainte-Justine pour une journée complète d'évaluation de votre santé. Cette visite débutera à 7h AM et se terminera vers 16h00 PM. Une infirmière ou une assistante de recherche vous accompagnera tout au long du processus.

De plus, si vous êtes nés prématurément nous vous demanderons la permission de contacter 2 à 3 de vos amis (es)/frères/sœurs afin de vérifier leur éligibilité comme contrôle pour l'étude.

### **Horaire type de la journée de tests**

Vous devrez vous présenter au CHU Sainte-Justine à jeun (sans manger ni boire depuis 19h la veille), le jour de votre rendez-vous.

Différents questionnaires vous seront transmis par courriel/courrier quelques jours avant la rencontre; vous devrez les remplir et les apporter avec vous lors de la journée de tests. Vous devez également amener votre carnet de vaccination ou carnet de santé si vous l'avez. Finalement, pour le test de condition physique, nous vous demandons d'apporter des vêtements de sports (ou confortables) et des espadrilles.

6h30	Accueil à l'Unité de recherche clinique (local 6226). Application de la crème anesthésiante (si besoin) Prise des signes vitaux (tension artérielle, pouls, température, rythme respiratoire), Collecte d'échantillon d'urine, test de grossesse pour les participantes.
7h15	Installation d'un cathéter intraveineux.
7h30	Prélèvement de sang Hyperglycémie orale provoquée (HGOP) : Ingestion de glucose (liquide très sucré) puis prise de sang à différents temps pendant 2 heures. Vidéo pour mesurer les vaisseaux sanguins aux extrémités des doigts (vidéocapillaroscopie). Complétion du questionnaire 2. Signature pour la compensation financière de 150 \$.
9h30	Dernier prélèvement de l'HGOP puis retrait du cathéter intraveineux. Mesures anthropométriques. Prise de 5 mesures de la pression artérielle
	Collation.
10h00	Échographie rénale. Échographie des carotides (vaisseaux situés dans le cou).
10h45	Densité osseuse et des tissus mous (muscles-tissus adipeux («graisse») de tout le corps (DXA).
11h15	Ophtalmologie (acuité visuelle, contrastes, photo du fond d'œil)
12h00	Diner
12h30	Échographies du cœur et de l'artère brachiale (vaisseau sanguin au niveau du bras).
14h00	Test de « VO <sub>2</sub> max ». Test de fonction pulmonaire avec bronchodilatateur (ventolin) Installation du dispositif de pression artérielle sur 24 heures (MAPA) et remise de l'enveloppe de retour.
16h00	Fin de l'étude

L'ordre des examens ainsi que les heures planifiées pourront être modifiées selon l'occupation du jour et les urgences dans les différents départements où s'effectueront les tests.

## **DESCRIPTION DES TESTS**

### Bilan de santé de base:

Lors de votre arrivée à l'unité de recherche clinique, l'infirmière de recherche vous installera un cathéter intraveineux et, si besoin (selon votre type de veine), un bouchon vicra permettant d'effectuer de nombreux prélèvements sanguins, sans devoir refaire une piqure à chaque prélèvement. Si nécessaire, elle installera un soluté par lequel s'écoulera de la solution saline (solution qui se rapproche le plus de la composition du sang).

Une crème anesthésiante (Maxilène 5% ou Ametop 4%) vous sera offerte avant l'installation du cathéter afin de diminuer l'inconfort relié au prélèvement sanguin. Nous vous offrons la possibilité d'utiliser cette crème anesthésiante, non obligatoire dans le cadre de notre projet, la décision vous appartient.

Peu importe la technique utilisée, une fois le cathéter intraveineux installé, les prélèvements subséquents seront effectués via des dispositifs de prélèvements évitant la nécessité d'avoir à vous piquer à plusieurs reprises.

Un total de 54 mL, soit un peu plus que 3 cuillerées à soupe, seront prélevés afin d'effectuer les analyses sanguines.

De plus, vous devrez fournir un échantillon d'urine afin d'analyser la fonction rénale (pour tous les participants) et un test de grossesse pour les participantes. Les femmes enceintes ne peuvent pas participer à l'étude.

### Hyperglycémie orale provoquée (HGOP):

Ce test permettra de mesurer le niveau d'insuline et de sucre dans votre sang.

#### **Déroulement :**

##### **Temps 0 :**

L'infirmière effectuera le premier prélèvement sanguin (compris dans le bilan de santé de base).

##### **Temps 1 :**

Ensuite, vous devrez boire rapidement, en 5 minutes ou moins, la quantité de glucose (jus très sucré) préalablement calculée (selon votre poids) en utilisant une paille large.

##### **Temps 2, 3, 4, 5, 6 :**

Vous devrez rester calme (au repos) pendant les deux heures que dureront le test.

Des prélèvements seront effectués via le dispositif en place, aux temps 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après l'ingestion du glucose. Au total, environ 2 mL, soit une demi cuillerée à thé, seront prélevés pour ce test.

### Analyses génétiques et cellules souches :

Des analyses génétiques seront aussi être effectuées (prélèvement de sang pour extraction d'ADN). Ceci ne nécessite pas de procédure supplémentaire, nous prendrons environ 24 ml de sang, soit un peu plus qu'une cuillère à soupe, au même moment que le bilan de base.

### Vidéocapillaroscopie

La densité capillaire se mesure au niveau des doigts, avec un appareil muni d'une lentille qui permet un grossissement de 200x, appelé vidéocapillaroscope. Le décompte des capillaires, les plus petits vaisseaux du corps humain, est effectué lors de ce test. Une goutte de vernis à ongle transparent est appliquée sur l'index d'une des deux mains puis six régions de 1 millimètre seront examinées,. Par la suite, à l'aide d'un brassard, l'assistante de recherche comprimera votre bras pendant 5 minutes. La pression sera relâchée et des images de vos capillaires seront prises à nouveau.

L'appareil est connecté à un ordinateur dans lequel les images seront enregistrées. L'examen est non douloureux et sa durée est de 20 à 25 minutes.

### Échographie rénale:

Examen utilisant des ultrasons, sans aucune douleur et non invasif, qui évalue la structure et la taille de vos reins. Ce test prend de 15 à 30 minutes.

### Échographie des carotides:

Examen utilisant des ultrasons, sans aucune douleur et non invasif, évaluant l'épaisseur de la paroi de l'artère carotide (artère du cou qui amène le sang au cerveau). Ce test prend environ 30 minutes.

### Densité osseuse et des tissus mous:

Pour évaluer la densité et la composition de vos os ainsi que la distribution de la matière grasse et maigre dans votre corps on utilise un ostéodensitomètre (DXA). Ce test ressemble à une radiographie, mais les radiations reçues pendant l'examen équivalent à environ 1% de celles reçues lors d'une radiographie standard. Vous serez couché, immobile sur une table d'examen pendant que l'appareil se promènera au-dessus de vous et enregistrera les données nécessaires. Ce test prend de 30 à 45 minutes.

### Ophtalmologie :

L'examen en ophtalmologie comprend une mesure de l'acuité visuelle (lecture de lettres sur un tableau pour vérifier si vous voyez bien), de la vision des contrastes ainsi qu'une photo du fond de votre œil (rétine) à l'aide d'un appareil appelé OCT (Optical Coherence Tomography). Ces tests ne causent aucune douleur et ne sont pas invasifs. Aucune goutte pour vos yeux ne sera administrée. La durée des tests est d'environ 30 minutes.

### Échographie cardiaque et fonction endothéliale:

L'échographie cardiaque est un examen courant qui ne provoque aucune douleur et est non invasif, d'une durée d'environ 75 minutes, qui utilise des ultrasons pour donner des images des structures du cœur.

Elle évalue également l'onde pulsée, qui est la vitesse à laquelle le sang voyage depuis le cœur jusqu'à un point déterminé d'une artère ou encore entre 2 points d'une artère. Si les vaisseaux sont «rigides», l'onde voyage plus rapidement; et à l'inverse, si les vaisseaux sont élastiques, l'onde voyage plus lentement. Ainsi, la vitesse de l'onde de pouls est un marqueur de l'élasticité des artères.

Une échographie de l'artère principale du bras permettra également de vérifier l'état de vos artères. À l'aide d'un brassard, le technicien comprimera votre bras pour ensuite relâcher la pression, ce qui permettra de voir vos vaisseaux

### Tests de la condition physique

Le test de la condition physique consiste à mesurer le «VO<sub>2</sub> max» afin de déterminer votre forme physique au niveau cardiorespiratoire. On vous demandera de pédaler sur une bicyclette tout en ayant un capteur dans la bouche, afin de mesurer l'air que vous inspirez et expirez, et ce, jusqu'à ce que vous soyez fatigué, le test mesure la quantité d'oxygène que vous utilisez. Le test prend au maximum 45 minutes (30 minutes d'explication et installation du matériel – 15 minutes maximum de bicyclette).

### Test de fonction pulmonaire:

Afin d'évaluer votre capacité respiratoire (notamment comment vous respirez et quelle quantité d'air entre lors de chaque respiration) vous devrez passer un test de fonction pulmonaire de base au moyen de la spirométrie traditionnelle. *Vous devrez éviter l'emploi d'un bronchodilatateur (Serevent, Advair, Oxeze, Ventolin ou autres), à partir de minuit la veille du test.*

Le test consistera à inspirer et expirer aussi fort et vite que possible, dans un spiromètre relié à un ordinateur, et ce, à quelques reprises. Ensuite nous vous demanderons de prendre un bronchodilatateur nommé Ventolin pour voir si vos bronches s'ouvrent correctement. Un médecin de l'étude s'assurera que c'est sécuritaire pour vous de prendre cette médication. Vous allez ensuite répéter la spirométrie. Si vous avez de la difficulté à respirer durant le test, nous arrêterons immédiatement la procédure. Ce test prend de 15 à 30 minutes.

### MAPA (Monitoring Ambulatoire de la Pression Artérielle)

Avant de quitter, nous installerons un brassard, relié à un boîtier qui prend la pression artérielle sur une base régulière, pendant 24 heures. Le brassard se trouvera sur la partie supérieure de votre bras et se gonflera afin de prendre votre pression artérielle. Les résultats seront sauvegardés directement sur l'appareil. Ce dispositif ne devrait pas vous empêcher de faire vos activités quotidiennes, exception de la baignade ou d'une douche. Cette technique de mesure est utilisée fréquemment chez des patients en clinique. Après 24 heures, vous pourrez enlever le brassard et éteindre l'appareil.

Ensuite 2 options s'offre à vous. Si vous habitez, travaillez ou allez à l'école près de l'hôpital, il vous sera possible de prendre rendez-vous avec notre équipe de recherche pour que nous puissions récupérer le MAPA. Si c'est impossible pour vous, un membre de notre équipe pourra aller chercher le MAPA à votre domicile (si vous habitez près du domicile d'un des membres de l'équipe).

En dernier recours, si vous habitez hors de l'île de Montréal, nous vous fournirons les éléments nécessaires pour que vous puissiez nous poster l'appareil dans les plus brefs délais (idéalement dans les 48 heures suivant l'arrêt de la lecture).

### Accès au dossier médical

Nous aurons à consulter votre dossier médical, afin d'obtenir les informations pertinentes à ce projet et plus particulièrement des informations concernant votre naissance. Si vous êtes né à Sainte Justine, aucun autre formulaire que celui-ci n'est à signer.

Par contre, si vous êtes nés dans un autre hôpital de Montréal ou du Québec, nous vous demanderons de signer un formulaire nous autorisant à obtenir une copie du dossier médical de l'hôpital où vous êtes né.

Avec votre consentement, nous recevrons communication de données de l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ) au sujet de votre naissance, tel que le poids à la naissance et l'âge gestationnel.

## **BANQUE DE MATÉRIEL BIOLOGIQUE ET DE DONNÉES CLINIQUES (volet optionnel)**

En plus de participer à l'étude décrite précédemment, nous sollicitons également votre participation à une banque de matériel biologique et de données cliniques.

Votre participation à la banque est volontaire et si vous refusez d'y participer, cela ne remet pas en cause votre participation à l'étude clinique (journée de tests).

Si vous acceptez de participer à la banque, un prélèvement supplémentaire de 1 ml de sang et 1 mL d'urine sera effectué et conservé dans la banque de matériel biologique situé au laboratoire du Dre Nuyt au CHU Sainte-Justine pour des études ultérieures sur les problématiques reliées à la prématurité. Votre échantillon y sera conservé tant et aussi longtemps que le laboratoire du Dre Nuyt sera en mesure d'en assurer la saine gestion.

Les données recueillies et les résultats des analyses faites dans le cadre de l'étude seront aussi conservés. Les données et les échantillons seront codés dans la banque. Les nouveaux projets de recherche qui nécessiteraient l'utilisation des échantillons provenant de la présente banque devront d'abord avoir été approuvés par le comité d'éthique à la recherche du CHU Sainte-Justine et l'accès devra être autorisé au préalable par les Dres Anne-Monique Nuyt et Thuy Mai Luu. Des chercheurs, même de l'extérieur de l'hôpital, pourraient avoir accès aux échantillons et données, en collaboration avec l'équipe du CHU Sainte-Justine.

## **BÉNÉFICES POTENTIELS POUR LES PARTICIPANTS**

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel en participant au projet de recherche excepté le fait que vous obtiendrez un bilan de santé très complet. Comme il y a des possibilités que des conditions médicales non connues auparavant soient diagnostiquées dans le cadre de ce projet, vous pourrez bénéficier (suite au diagnostic) de mesures préventives pouvant aider à retarder et parfois prévenir des problèmes de santé plus sérieux (hypertension artérielle, diabète, etc.).

Nous nous assurons que chaque individu qui présente un problème de santé détecté lors de l'étude soit référé à un médecin.

Nous espérons que les résultats obtenus nous permettront de faire avancer l'état de nos connaissances au sujet de la santé des jeunes adultes nés prématurément et d'en faire profiter la société.

## **RISQUES / INCONFORTS**

### Risques physiques :

L'installation d'un cathéter intraveineux peut entraîner un inconfort, des saignements, un risque d'infection au site de prélèvement, des ecchymoses, des malaises ou étourdissements.

L'utilisation de la crème anesthésiante est contre-indiquée chez les personnes allergiques à la lidocaïne ou à d'autres anesthésiques topiques (crèmes ou gels). Une quantité minimale sera appliquée afin de limiter les effets indésirables graves (lors d'utilisation régulière ou application sur de grandes surfaces). Les avantages de l'utilisation de la crème surpassent les risques encourus.

Le test de fonction pulmonaire peut parfois entraîner une douleur à la poitrine, un essoufflement, une sensation de vertiges ou des étourdissements.

L'hyperglycémie orale provoquée, avec mesure de l'insuline et de la glycémie, peut donner des maux de tête, des étourdissements et des nausées.

La prise de pression artérielle sur 24 heures (MAPA) peut causer un léger inconfort lié à la prise intermittente de la tension artérielle; en général très bien toléré; ce test est utilisé couramment en clinique pour dépister et diagnostiquer l'hypertension artérielle en ambulatoire.

Le test de condition physique (VO<sub>2</sub> max) peut causer de la fatigue. Si vous ressentez un malaise durant ce test, il sera interrompu.

Risques psychologiques : Les questionnaires reliés à la santé et la qualité de vie peuvent créer de l'anxiété ou du stress.

Risques socio-économiques : Un des risques associés au projet de recherche est lié à l'obtention et la divulgation de résultats sur la santé. Ces résultats pourront permettre de vous offrir un meilleur suivi médical tant au plan de la prévention que du traitement. Par contre, cette information pourrait dans certains cas modifier (augmenter) le montant de vos assurances (assurance-vie, invalidité ou santé).

## **LIBERTÉ DE PARTICIPATION**

Votre participation est libre et volontaire. Vous pouvez vous retirer de l'étude en tout temps. Quelle que soit votre décision cela n'affectera pas la qualité des services de santé qui vous sont offerts. Les données recueillies et non analysées seront alors détruites.

Par ailleurs, vous êtes aussi libre de vous retirer de la banque de matériel biologique et de données cliniques en tout temps en communiquant votre retrait (verbal ou par écrit) aux chercheurs du CHU Sainte-Justine, par l'intermédiaire de l'assistante de recherche Mme Anik Cloutier au (514) 345-4931 poste 6146 ou directement aux Dres Anne-Monique Nuyt ou Thuy Mai Luu (tél: 514-345-4788). À votre demande, en cas de retrait, votre échantillon de sang sera retracé et détruit. Vous pouvez aussi contacter ces personnes pour plus d'information concernant les projets en cours à partir de cette banque.

## **RESPONSABILITÉS DU CHERCHEUR**

En cas de préjudice résultant des procédures requises par cette recherche, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires et couverts par la Régie d'assurance-maladie du Québec ou par son régime d'assurance-médicaments. Vous devrez déboursier la portion des coûts qui ne sont pas couverts.

Toutefois, en signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits prévus par la loi. De plus, vous ne libérez pas les investigateurs de leur responsabilité légale et professionnelle.

## **COMPENSATION FINANCIÈRE**

Vous recevrez une somme forfaitaire de 150 \$ en compensation des frais encourus et des inconvénients subis. Le jour de l'étude, un dîner et une collation vous sera aussi fourni.



## **CONFIDENTIALITÉ**

Tous les renseignements vous concernant obtenus dans le cadre de ce projet de recherche seront confidentiels, à moins d'une autorisation de votre part ou d'une exception de la loi. Pour ce faire, la confidentialité des données et des échantillons sera assurée en leur assignant un code spécifique. Ce code permettra de vous relier à l'échantillon et aux données. Le décodage ne pourra cependant être fait que par les chercheurs principaux, Dre Anne-Monique Nuyt et Dre Thuy Mai Luu, ou par une personne de l'équipe de recherche déléguée par ces dernières.

Si vous ne participez pas à la Banque de matériel biologique, les échantillons de sang et d'urine seront conservés pour compléter les analyses jusqu'à 5 ans après la fin prévue de l'étude. Cependant, afin de vérifier le bon déroulement de la recherche et d'assurer votre protection, il est possible qu'un délégué des comités d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine, de l'Hôpital Général Juif et du Centre Universitaire de Santé McGill et des représentants de l'organisme subventionnaire, consultent les données de recherche et votre dossier médical.

Par ailleurs, les résultats de ce projet pourront être publiés ou communiqués dans un congrès scientifique mais aucune information pouvant vous identifier ne sera alors dévoilée.

## **COMMERCIALISATION**

Votre participation et l'utilisation de votre matériel biologique pourrait contribuer à la création de produits commerciaux ou à la commercialisation plus large de produits existants. Vous n'aurez pas droit au partage d'éventuelles retombées économiques.

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

**TITRE:** HAPI – Health of Adult Preterms Investigation  
Risque de maladies chroniques chez le jeune adulte né prématurément : Relation avec des biomarqueurs d'inflammation et de stress oxydatif.

On m'a expliqué la nature et le déroulement du projet de recherche. J'ai pris connaissance du formulaire de consentement et on m'en a remis un exemplaire. J'ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles on a répondu à ma satisfaction.

J'accepte de participer à ce projet de recherche. J'autorise l'équipe de recherche à consulter mon dossier médical pour obtenir les informations pertinentes à ce projet.

\_\_\_\_\_  
Nom du participant (*Lettres moulées*)

\_\_\_\_\_  
Signature

\_\_\_\_\_  
Date

### BANQUE DE MATÉRIEL BIOLOGIQUE ET DONNÉES CLINIQUES

J'accepte \_\_\_\_\_ Initiales \_\_\_\_\_

Je refuse \_\_\_\_\_ Initiales \_\_\_\_\_

de participer à la banque de matériel biologique dans le but que mes échantillons, de sang et d'urine, et mes données soient utilisés pour des études ultérieures sur les problématiques liées à la prématurité.

J'ai expliqué au participant tous les aspects pertinents de la recherche et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées. J'ai indiqué que la participation au projet de recherche est libre et volontaire et que la participation peut être cessée en tout temps.

\_\_\_\_\_  
Nom de la personne qui a obtenu le consentement

\_\_\_\_\_  
Signature

\_\_\_\_\_  
Date

## Annexe III Comparaison des participants recrutés avec des non-recrutés

Table.1 Comparaison des participants recrutés avec des non-recrutés nés au CHUSJ

	Participants N=83	Non-participants N=402
Age gestationnel, semaine	27,1 (26,1; 28,2)	27,2 (26,3; 28,2)
Sexe mâle, n (%)	39 (47)	217 (54)
Poids à la naissance, g	959 (790; 1105)	1000 (850; 1142)
Petit pour l'âge gestationnel, n (%)	9 (11)	25 (6)
Dysplasie broncho-pulmonaire, n (%)^	37 (45)	136 (34)
Rétinopathie sévère de prématuré, n (%)#	16 (19)	65 (16)
Hémorragie cérébrale sévère, n (%)*	7 (8)	54 (13)
Durée d'hospitalisation, jour	89 (82, 96)	84 (80, 87)

Les données sont indiquées comme moyenne (confiance intervalle de 95%) sauf indication contraire

# Rétinopathie grade 3 et plus ou avec traitement laser

\* Hémorragie cérébrale grade 3 et plus ou présence de leucomalacie

^ présence d'oxygène à 36 semaines gestationnelles

## **Annexe IV Liste des variables**

### **a) Variables dépendantes**

- DMO du col fémoral
- DMO du corps total
- Présence ou non de DMO diminuée

### **b) Variables indépendantes**

#### **Variables néonatales:**

- AG
- Sexe
- Poids de naissance
- Complication de grossesse (pré-éclampsie)
- Corticostéroïde anténatal
- Complications médicales néonatales (présence de sepsis, d'entéocolite nécrosante, de dysplasie broncho-pulmonaire, de persistance du canal artériel, d'hémorragie intracérébrale sévère et de rétinopathie du prématuré)
- Traitements médicaux (nutrition parentérale, chirurgie, utilisation de surfactant, de corticostéroïdes, d'oxygène)
- Durée de l'hospitalisation

#### **Variables suivant le congé de l'unité de soins intensifs néonataux**

- Croissance du congé à 6 mois d'âge corrigé (AC) et de 6 mois à 24 mois d'AC.
- Âge de la fin puberté (défini comme étant l'âge de la ménarche chez les femmes et l'âge de la poussée de croissance chez les hommes)
- Histoire médicale après le congé (fracture, asthme)
- Médication après le congé (médication contenant des stéroïdes)

**Variables au moment de la participation:**

- Âge
- Poids
- Taille
- Indice masse corporelle
- Apports alimentaires (protéine, phosphore, calcium, vitamine D) selon le Food Frequency Questionnaire de Shatenstein
- 25-hydroxyvitamine D (25OHD)
- Volume maximal d'oxygène estimé selon le questionnaire d'Huet
- Tabagisme
- Atteinte de la cible génétique de taille